

**ZU DEN PHYSIOLOGISCHEN
UND PHARMAKOLOGISCHEN
EIGENSCHAFTEN VON ISOLIERTEN,
MENSCHLICHEN AA. ET VV. RENALES
UND VERGLEICH MIT TIERISCHEN
GEFÄSSPRÄPARATEN**

- Ein Beitrag zur experimentellen Urologie -

Gerald S. Werner



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Klinik des Klinikums Großhadern
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. E. SCHMIEDT

Aus dem Institut für Biologie der Gesellschaft
für Strahlen- und Umweltforschung, München
Vorstand: Prof. Dr. H. MÜLLER-MOHNSEN

ZU DEN
PHYSIOLOGISCHEN UND PHARMAKOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN
VON ISOLIERTEN, MENSCHLICHEN AA. ET VV. RENALES
UND VERGLEICH MIT TIERISCHEN GEFÄSSPRÄPARATEN

- Ein Beitrag zur experimentellen Urologie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerald Siegfried Werner
aus
München
Jahr
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Staehler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Schmiedt
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 1986

Herrn Dr. M. Ch. Michailov verdanke ich die Anregung und Betreuung dieser Arbeit, sowie die gründliche Einführung in wissenschaftliche Ethik, Denken und Arbeiten.

Herrn Prof. Dr. E. Schmiedt und Herrn Prof. Dr. G. Staehler sowie Herrn Prof. Dr. H. Dahlheim, Herrn Prof. Dr. H. Müller-Mohnssen und Herrn Prof. Dr. E. Elsäßer danke ich herzlich für die großzügige Unterstützung meiner Arbeit.

Bei Frau Grindler-Greimel und Frau Prechter bedanke ich mich für die praktische Einführung in die pharmako-physiologischen Techniken und ihre große Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. Nüssel danke ich für sein Interesse und die Unterstützung bei dieser Arbeit.

Herrn G. Goddeng danke ich bei der Hilfe zur Fertigstellung der Abbildungen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	
1. Problemstellung.	1
2. Anatomie des menschlichen Nierenkreislaufs.	5
3. Morphologie und Physiologie der glatten Gefäßmuskulatur.	7
4. Hormonelle Einflüsse auf die Nierendurchblutung.	12
5. Das second-messenger System als Vermittler der Hormonwirkung.	22
II. METHODE	
1. Präparation der Gefäßstreifen.	24
1.1. Menschliche Nierengefäße.	24
1.2. Tierische Gefäßpräparate.	26
2. Die Versuchsbedingungen.	26
2.1. Die Versuchsanordnung.	26
2.2. Zusammensetzung der physiologischen Lösung.	28
2.3. Superfusion des isolierten Gefäßstreifen.	29
3. Verwendete Substanzen.	30
4. Versuchsablauf.	31
4.1. Auswahlbedingungen für die Verwendbarkeit der Gefäßpräparate.	33
4.2. Die mechanische Aktivität der Nierengefäße.	34
4.3. Einflüsse auf die mechanische Aktivität	36
4.3.1. Aufbewahrungsdauer.	36
4.3.2. Geschlecht und Alter der Patienten.	37
4.3.3. OP-Indikation.	39
5. Auswertung.	41
III. ERGEBNISSE	
1. Reaktion menschlicher Nierenarterien und -venen auf Hormone und vasoaktive Substanzen.	43
1.1. Noradrenalin und Adrenalin.	43
1.2. Angiotensin II.	45
1.3. Vasopressin.	52

	Seite
1.4. Prostaglandin E ₁ und F _{2alpha} .	54
1.5. Acetylcholin und Atropin.	58
1.6. Histamin und Mepyramin.	59
1.7. Serotonin und Methysergid.	60
1.8. Cyclische Nukleotide.	62
2. Einfluß der ionalen Konzentration in der phsiologi- schen Lösung auf die mechanische Aktivität isolierter menschlicher Nierengefäße.	63
2.1. Natriumchlorid.	63
2.2. Calciumchlorid.	66
2.3. Kaliumchlorid.	69
2.4. Magnesiumsulfat.	71
3. Reaktion isolierter Gefäßstreifenpräparate von Ratte (Aorta thoracica) und Kaninchen (Aorta thoracica und Arteria renalis).	72
3.1. Noradrenalin.	72
3.2. Angiotensin II.	73
3.3. Vasopressin.	75
3.4. Prostaglandin F _{2alpha} .	76
3.5. Dibutyryl-c-AMP, 8-Brom-c-GMP, Theo- phyllin und Imidazol.	78
3.6. Wirkung von cyclischen Nukleotiden, Theo- phyllin und Imidazol auf die mechani- sche Aktivität der durch Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin und Prosta- glandin F _{2alpha} kontrahierten Ratten- aorta.	79
4. Gegenüberstellung isolierter, tierischer und menschlicher Gefäßstreifenpräparate.	82
5. Tabellarischer Anhang.	86
IV. DISKUSSION	91
1. Zur Versuchsmethode.	92
2. Zur Eignung isolierter, menschlicher Nierengefäße als Modell für Untersuchungen in der experimentellen Urologie.	94
2.1. Zur Verwendbarkeit der menschlichen Nieren- gefäße aus OP-Material.	94
2.2. Die mechanische Aktivität.	96

2.3. Die Rolle der ionalen Zusammensetzung der physiologischen Lösung für die mechanische Aktivität.	Seite 100
3. Zur Physiologie und Pharmakologie isolierter menschlicher Nierengefäße. - Vergleich einiger physiologischer und pharmakologischer Eigenschaften von menschlichen und tierischen Gefäßpräparaten.	103
3.1. Adrenerge und cholinerge Hormone.	104
3.2. Serotonin und Histamin.	105
3.3. Peptidhormone.	105
3.3.1. Angiotensin II.	105
3.3.2. Vasopressin.	108
3.4. Prostaglandine.	109
3.5. Cyclische Nukleotide.	112
V. ZUSAMMENFASSUNG	115
VI. LITERATURVERZEICHNIS.	117

I. EINLEITUNG

1. Problemstellung.

Etwa eineinhalb Millionen Menschen in der Bundesrepublik Deutschland (rund 2% der Bevölkerung) leiden an Bluthochdruck infolge einer Nierenerkrankung. Die Niere ist ihrerseits von Hochdruckerkrankungen anderer Genese mitbetroffen - bei der essentiellen Hypertonie finden sich bei 10 bis 25% der Erkrankten eine beschleunigte Nephrosklerose oder Pyelonephritiden. Diese Nierenveränderungen spielen beim Übergang ins maligne Stadium der essentiellen Hypertonie eine wichtige Rolle. Die Einschränkung der Nierendurchblutung durch die Nephrosklerose mit der daraus sich entwickelnden Niereninsuffizienz kann dann die Progredienz und Prognose der Erkrankung bestimmen.

Die regelrechte Funktion der Niere ist in entscheidendem Maß von der Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung abhängig. Die Störungen der Durchblutung sind ein wichtiger pathogenetischer Faktor in der Entwicklung und im Verlauf der meisten Nierenerkrankungen, z.B. bei der Entstehung des akuten Nierenversagens als Folge eines hypotonen Kreislaufversagens oder einer Nierenarterienembolie. Eine venöse Stase im Nierenkreislauf durch eine Nierenvenenthrombose oder durch eine Harnstauung bei Obstruktion der abführenden Harnwege führt ebenfalls zu einer Verminderung des Renalen Blutflusses (RBF). Auch angeborene, degenerative und chronisch entzündliche Veränderungen der Nierengefäße können die Niere durch die Einschränkung der Durchblutung schädigen. Bei der anteilmäßig größten Gruppe der Nierenerkrankungen, den Pyelonephritiden, und auch bei den Nephrosen, hervorgerufen z.B. durch Quecksilber, Phenazetin, ionisierende Strahlung, scheint der Verlauf der Erkrankung durch sekundäres Übergreifen der entzündlichen

Gewebsreaktionen auf die Nierengefäße ungünstig beeinflusst zu werden (SIEGENTHALER et al, 1976 [117]).

Die Regelung der Nierendurchblutung steht unter dem Einfluß humoraler und nervaler Faktoren. In einem weiten Bereich können aber Blutdruckschwankungen allein durch die autoregulatorische Eigenschaft der Nierenarteriolen (BAYLISS-Effekt) ausgeglichen werden (GUYTON, 1981 [57]). Unter pathophysiologischen Bedingungen werden aber die oben erwähnten Einflußfaktoren wirksam (z.B. Sympathikotonus im Schock; Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei Nierenarterienstenose), wobei ein Gleichgewicht zwischen durchblutungssenkenden (z.B. Katecholamine, Angiotensin II) und durchblutungssteigernden Einflüssen (z.B. Prostaglandine der E-Reihe) für die Aufrechterhaltung des renalen Blutflusses verantwortlich ist (BAER, 1981 [10]).

Durch ihre systemischen Auswirkungen sind die erwähnten Regulatoren des RBF an der Pathogenese der sekundären, renalen Hypertonie beteiligt (WOODS u. WILLIAMS, 1971 [158]). Erstmals konnte dies in systematischen Versuchen von GOLDBLATT durch Anlegen einer künstlichen Nierenarterienstenose bei Ratten gezeigt werden. Auch die experimentelle Einengung der Harnleiter soll über eine passive Hyperämie durch Drosselung der Nierenvenen zu einem vorübergehenden Blutdruckanstieg führen. Bei der künstlich erzeugten venösen Stauung fördert das gleichzeitige Auftreten einer Pyelonephritis einen Blutdruckanstieg (WOLLHEIM u. MOELLER, 1960 [157]), wobei das Angehen einer bakteriellen Infektion im Nierengewebe durch Einengung der Nierenvene oder des Ureters gefördert wird (BRUMFITT u. HEPTINSTALL, 1959 [19]). Auch die Gabe von Noradrenalin oder Angiotensin II, die die Nierendurchblutung senken, förderte die Entstehung einer Infektion bei den Versuchstieren (JONES u. SHAPIRO, 1963 [68]).

Die zu- und abführenden Arteriolen der Glomerula gelten als Angriffsort der nervalen und humoralen Einflüsse (THURAU, 1964 [132]), während den größeren Nierengefäßen

eine eher passive Rolle in der Durchblutungssteuerung zugeschrieben wird. Sie werden vor allem als Orte pathomorphologischer Veränderungen (Nierenarterienstenose, Nierenvenenthrombose) angesehen, die mit ihren hämodynamischen Auswirkungen die arterioläre Regulation des RBF aktivieren.

In vitro Untersuchungen an isolierten Nierengefäßen in Anlehnung an die Methode von FURCHGOTT und BHADRAKOM (1953) [47] können aufzeigen, ob direkte Wirkungen nervaler und humoraler Faktoren auf die Nierenarterie und die Nierenvene möglich sind. Diese Gefäße könnten auch als Modellpräparate für die kleineren Gefäße des Nierenkreislaufs dienen, die einer direkten Untersuchung nicht zugänglich sind.

Über die direkte Wirkung der Katecholamine und Peptidhormone (z.B. Angiotensin II) auf die Nierengefäße liegen bisher Ergebnisse von isolierten, tierischen Präparaten (Hund, Kaninchen) vor. Es scheinen die alpha-adrenergen Rezeptoren in diesen Gefäßen zu überwiegen; gleichzeitig reagieren sie im Vergleich zu Gefäßen aus anderen Organen des gleichen Tieres nur gering auf Angiotensin II (BOHR u. UCHIDA, 1967 [16]). Wie sich die isolierten Nierenvenen gegenüber diesen Substanzen verhalten ist unseres Wissens bisher noch nicht bekannt.

Über die Verwendung menschlicher, isolierter Nierengefäßstreifen, insbesondere Nierenarterien wurde von einigen Autoren bereits berichtet (MICHAILOV et al, 1974, 1978a u. 1978b [91,95,96]; NGUYEN DUONG, 1977 [104]). Es liegen aber noch keine systematischen Untersuchungen vor, die Aufschluß über deren Reaktion auf hormonelle Stimuli geben könnten. Eine Schwierigkeit dieser Untersuchungen ist dabei die Gewinnung der Präparate, was nur im Rahmen eines therapeutischen Eingriffes geschehen kann.

Die Untersuchung menschlicher Gefäße ist auch von besonderer Bedeutung bei der Übertragung pharmakologischer Ergebnisse, die an Tieren gewonnen wurden, auf den Menschen. Aus mehreren Untersuchungen ist bekannt, daß

sich die Organe von verschiedenen Spezies unter gleichen Versuchsbedingungen nicht immer gleich verhalten (MICHAILOV et al, 1980 u. 1983b [93,94]; STRONG u. BOHR, 1967 [129]). Selbst beim gleichen Tier fanden sich Unterschiede in der Reaktion isolierter Gefäßpräparate aus verschiedenen Kreislaufabschnitten (BOHR u. UCHIDA, 1967 [16]; TODA u. MIYAZAKI, 1978 [135]).

Von besonderem Interesse ist dabei u.a., ob rhythmische (5-10/Stunde), tonische Kontraktionen, wie sie bei isolierten Aortengefäßstreifen von Ratten nach Gabe von Prostaglandinen beobachtet werden konnten auch bei menschlichen Gefäßen auftreten (MICHAILOV et al, 1978c, 1984a u. b [90a,90b,97]). Dieses Verhalten der Gefäße könnte eine spezifische Rolle bei der Regulation der Organdurchblutung und möglicherweise auch des systemischen Blutdrucks spielen.

Die vorliegende Arbeit hat als Zielsetzung die Überprüfung intraoperativ entnommener, menschlicher großer Nierengefäße auf ihre Eignung für experimentelle urologische, physiologische, pharmakologische, biophysikalische u.a. Untersuchungen, wie dies in ähnlicher Weise bereits bei anderen menschlichen Präparaten, z.B. beim Detrusor vesicae der menschlichen Harnblase (MICHAILOV, ELSÄSSER et al, 1985 [91a]), durchgeführt wurde. In diesem Zusammenhang werden die Einflüsse von Katecholaminen, Peptidhormonen (Angiotensin II, Vasopressin), Prostaglandinen ($F_{2\alpha}$ und E_1) und anderer vasoaktiver Substanzen auf die mechanische Aktivität der Präparate untersucht.

Beim Vergleich von tierischen Gefäßpräparaten mit menschlichen sollte man nach Unterschieden und Gemeinsamkeiten suchen.

Über Teilergebnisse aus dieser Arbeit, insbesondere über die hohe Sensitivität von menschlichen Nierengefäßen auf Angiotensin II und Vasopressin wurde bereits vorgetragen (MICHAILOV, DAHLHEIM, WERNER et al, 1984a u. b [90a,90b]).

2. Anatomie des menschlichen Nierenkreislaufs (Abb. 1).

Die Nieren werden von etwa einem Viertel des Herzminutenvolumens durchströmt und sind in ihrer Funktion von der Aufrechterhaltung einer adäquaten Blutversorgung abhängig. Dabei erreicht das arterielle Blut die beiden Niere über zwei Seitenäste der Aorta abdominalis, die Arteriae renales; Variationen der arteriellen Versorgung durch zusätzliche kleine Nierenarterien sind möglich.

Vor Erreichen des Nierenhilus gibt die Nierenarterie Gefäßäste zur Nebenniere und zur Versorgung der Nierenkapsel ab, dann teilt sie sich in vier oder fünf Segmentarterien zur Versorgung des Nierenparenchyms. In den hier durchgeführten Versuchen an menschlichen Nierenarterienabschnitten stammten die Präparate von den Segmentarterien.

Sie teilen sich weiter im Hilusfett in Interlobärarterien, die zwischen den Pyramiden in das Nierenmark eintreten und an der Basis der Pyramiden als Arteriae arcuatae zwischen Rinde und Mark verlaufen. Zur Versorgung der Nierenrinde zweigen von den Bogenarterien Arteriae interlobularia ab, die ihrerseits die Vasa afferentia zum Kapillarnetz der Nierenkörperchen, der Glomerula, abgeben.

Das Nierenmark wird durch Arteriolae rectae versorgt, wobei unterschieden wird zwischen Aa. rectae verae, die von den Aa. arcuatae abzweigen, und den Aa. rectae spuriae, die den Vasa efferentia entspringen.

Die Vasa efferentia, die das Blut aus den Nierenkörperchen abführen, verzweigen sich nach Abgabe der Arteriolae rectae spuriae zu einem zweiten, dem Glomerulum nachgeschalteten Kapillarnetz zur Versorgung der Nierentubuli. Das Blut aus diesen Kapillaren wird in Venulae rectae und den folgenden Venae interlobularia gesammelt und zurück zur Rinden-Markgrenze transportiert.

Der weitere venöse Abfluß verläuft parallel den Arterien über Venae arcuatae zu den Venae interlobaria und Segment-

Da die hier vorliegenden Versuche mit intraoperativ entnommenen Gefäßpräparaten von Segmentarterien und -venen durchgeführt wurden, soll an dieser Stelle kurz auf die Histologie dieser Gefäße eingegangen werden.

Die Wand der Nierenarterien, wie die aller großen Körperarterien, besteht aus einer inneren Schicht von Endothelzellen mit subendothelialelem Bindegewebe, der Tunica intima, die von einer Lamina elastica interna zur nach außen folgenden Tunica media abgegrenzt wird. Diese besteht aus den ringförmig angeordneten glatten Gefäßmuskelzellen. Nach außen wird das Gefäß durch die Tunica adventitia abgegrenzt, die aus lockerem Bindegewebe aus Kollagen und elastischen Fasern besteht, in das marklose Nervenfasern eingebettet sind (KRIZ et al, 1976 [74]).

Die Nierenvenen auf der Ebene der Interlobulär-, Bogen- und Interlobärvenen zeichnen sich im Gegensatz zu Viszeralvenen anderer Organe durch eine extrem dünne Gefäßwand aus, die vorwiegend aus einer gefensterten Endothelschicht besteht und nur unvollkommen von Bindegewebe umhüllt ist. Dadurch wird die Rückdiffusion interstitieller Flüssigkeit und von Substanzen in das Gefäßsystem erleichtert. Die großen Segmentvenen und die Vena renalis selbst dagegen besitzen eine starke Muskelschicht, in der die glatten Muskelzellen annähernd parallel zur Längsrichtung des Gefäßes angeordnet sind (NETTER, 1973 [103]).

3. Morphologie und Physiologie der glatten Gefäßmuskulatur.

Der glatte Gefäßmuskel besteht wie die anderen glattmuskulären Gewebe aus spindelförmigen, etwa 400 μ m langen und 5 μ m dicken Zellen, die in einem netzartigen Verband angeordnet sind. Zwischen ihnen bestehen Kontaktstellen niedrigen elektrischen Widerstands, die als Nexus bezeichnet werden. In geringem Abstand zu den Muskelzellen

(20 bis 1000 μm) liegen die sogenannten Varikositäten vegetativer Nervenfasern, das sind Speicher, aus denen die Transmitter für die neuromuskuläre Übertragung von Erregung oder Hemmung freigesetzt werden können.

Es bestehen hierbei morphologische Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Typen der glatten Muskelzellen. Zum einen gibt es Zellen, die nur geringe Verbindung über Nexus untereinander haben, dafür aber von zahlreichen Varikositäten der Nervenfasern in geringem Abstand (20 μm) von der Zellmembran umgeben sind. Sie scheinen vor allem unter nervaler Kontrolle zu stehen. Der zweite Typ glatter Muskelzellen ist von einer kleinen Anzahl von Varikositäten umgeben, die sich auch in weiterem Abstand von den Zellen befinden (mehr als 80 μm). Diese Zellen stehen dafür untereinander über die Nexus in engem Kontakt. Bei ihnen sollen die nervalen Afferenzen lediglich einen modulierenden Effekt auf die autonome Aktivität des glatten Muskelverbandes ausüben.

Auf Grund ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften wurden die glatten Muskelzellen von BOZLER (1948) [17] in einen Single-Unit- und einen Multi-Unit-Typ eingeteilt, wobei der erstere dem morphologischen Typ mit geringer Innervation und engem interzellulären Kontakt entspräche, im Gegensatz zum reich innervierten Multi-Unit-Typ.

Diese Unterteilung der glatten Muskelzellen wurde für die glatten Gefäßmuskelzellen modifiziert (JOHANNSON u. SOMLYO, 1980 [66]). Auf Grund des elektrophysiologischen Nachweises von Spikes - i.e. intrazellulär aufgezeichnete spontane Depolarisationen der Zellmembran, die von mechanischen Kontraktionen gefolgt werden - wird eine Kategorie glatter Gefäßmuskelzellen, die dem Single-Unit-Typ nach BOZLER entspricht, von einer myogen nicht spontanaktiven Gruppe unterschieden, bei der auch keine Spikes nachgewiesen werden konnten (z.B. Rattenaorta). Typische Beispiele der ersten Gruppe sind die Mesenterial- und Portalvenen (HERMSMEYER, 1973 [59]; JOHANNSON u. LJUNG, 1967 [65]),

sowie die Aorten von jungen Ratten (BIAMINO u. KRUCKENBERG, 1969 [12]).

Über die engen elektrischen Verbindungen zwischen den Zellen durch die Nexus soll dabei die Übertragung der Erregung von Schrittmacherzellen auf die umgebenden Zellen erfolgen und zu einer synchronen, myogenen Reaktion führen. Nexus werden aber auch zwischen nicht spontanaktiven Gefäßmuskelzellen gefunden; auch dort ist also eine interzelluläre Erregungsausbreitung denkbar, die zu einer synchronisierten Kontraktion führen kann.

Der Mechanismus der Kontraktion einer Muskelzelle wird durch die Sliding-Filament-Theorie von HUXLEY und HANSON beschrieben. Die zuerst am gestreiften Muskel gewonnenen Erkenntnisse gelten grundsätzlich auch für glatte Muskelzellen.

In der Muskelzelle finden sich die Eiweißmoleküle Aktin und Myosin als überlappende Filamente angeordnet. Bei einer Kontraktion verschieben sich Aktin- und Myosinfilamente gegeneinander, so daß eine stärkere Überlappung und damit eine Verkürzung des Filamentverbandes und der ganzen Muskelzelle resultiert. Die Verbindung zwischen Aktin und Myosin wird durch Querbrücken des Myosinmoleküls hergestellt, an deren Enden sich katalytische Zentren mit der Fähigkeit zur Spaltung von ATP in ADP und Phosphat befinden (ATP-ase). Neben den für die enzymatische ATP-Spaltung erforderlichen Magnesiumionen sind auch Calciumionen an der Auslösung einer Kontraktion beteiligt. Die Vorstellungen über die molekularen Vorgänge beziehen zwei weitere Eiweißmoleküle ein, die am Aktinfilament angelagert sind. Einmal handelt es sich um das fadenförmige Tropomyosin, das das Anheften der Myosinbrücken bei Abwesenheit von Calciumionen blockiert. Sind freie Calciumionen in ausreichender Konzentration von etwa 10^{-5} mol/l vorhanden, so reagieren diese mit dem zweiten, am Aktin haftenden Eiweißmolekül, dem Troponin. Dieses wird dadurch so verändert, daß es auf das Tropomyosin einwirken kann, welches

daraufhin die Bindungsstellen für die Myosinbrücken freimacht. Unter Spaltung von ATP wird dann der Winkel der Myosinbrücken zum Myosin verändert, so daß eine Verschiebung von Aktin und Myosin gegeneinander erfolgt. Die Myosinbrücken lösen sich von ihren alten Bindungsstellen am Aktin und haften sich an neue, so daß der Reaktionszyklus fortgesetzt werden kann, solange Calcium, Magnesium und ATP zur Verfügung stehen (GUYTON, 1981 [57]).

Die Bereitstellung von Calciumionen, entweder durch Freisetzung aus intrazellulären Speichern (Sarkoplasmatisches Retikulum) oder durch den verstärkten Einstrom von Calciumionen aus dem Extrazellulärraum in die Zelle stellt das Bindeglied zwischen der Erregung der Muskelzelle und der resultierenden Kontraktion dar. Dies gilt nicht nur für die quergestreifte Muskulatur, sondern in gleicher Weise für die glatten Gefäßmuskelzellen.

Am glatten Gefäßmuskel kann die Auslösung einer Kontraktion durch neuronale Transmitter (Katecholamine, Acetylcholin), durch humorale, vasoaktive Substanzen (z.B. Peptidhormone wie Angiotensin II und Vasopressin, Serotonin, Prostaglandine) oder durch spontanaktive Aktivitätszentren im glatten Muskelzellverband selbst erfolgen.

Eine große Zahl von Untersuchungen wurde bisher über die adrenerge Stimulation des glatten Gefäßmuskels durchgeführt, die im Prinzip, wie einzelne Ergebnisse zeigen, auch für andere vasoaktive Substanzen gelten können (JOHANNSON u. SOMLYO, 1980 [66]). Noradrenalin beeinflusst über die Stimulation der alpha-adrenergen Rezeptoren die Membranpermeabilität für Ionen (Kalium, Chlorid), was am glatten Gefäßmuskel zu einer Depolarisation der Zellmembran führt (WAHLSTRÖM, 1977 [148]), bzw. in einigen spontanaktiven Gefäßpräparaten (Portal- und Mesenterialvenen) Aktionspotentiale hervorruft (A.P. SOMLYO u. A.V. SOMLYO, 1968 [122]). Diese elektrophysiologischen Veränderungen haben einen vermehrten Einstrom von Calciumionen in die Zelle zur Folge und führen zur Kontraktion der Zelle.

Neben dieser sogenannten elektromechanischen Kopplung muß noch ein anderer Kopplungsweg bestehen, da auch am depolarisierten glatten Gefäßmuskel Kontraktionen durch vasoaktive Substanzen (Noradrenalin, Angiotensin II, Vaso-pressin) ausgelöst werden können (SU et al, 1964 [130]). A.V. SOMLYO u. A.P. SOMLYO (1968) [122] haben auf Grund ihrer Untersuchungen an depolarisierten Gefäßmuskelpräparaten auf die Existenz einer von ihnen als pharmakomechanisch bezeichneten Kopplung geschlossen. Es liegen eine Vielzahl von Ergebnissen vor, die darauf hindeuten, daß Katecholamine, Angiotensin II und andere vasoaktive Substanzen sowohl über die elektromechanische als auch über die pharmakomechanische Kopplung eine Kontraktion des glatten Gefäßmuskels auslösen können (JOHANNSON u. SOMLYO, 1980 [66]).

Der Mechanismus der pharmakomechanischen Kopplung ist noch unbekannt, doch erscheinen zwei Erklärungen wahrscheinlich: In einigen Untersuchungen wurde eine Erhöhung des Calciumeinstroms aus dem Extrazellulärraum in die Zelle beobachtet (A.P. SOMLYO et al, 1971 [121]); andererseits konnten direkte Verbindungen zwischen dem Calcium speichernden Sarkoplasmatischen Retikulum und der Oberflächenmembran glatter Gefäßmuskelzellen nachgewiesen werden, so daß eine Bindung vasoaktiver Substanzen an Membranrezeptoren die Freisetzung intrazellulär gespeicherter Calciumionen auslösen könnte (A.V.SOMLYO, 1980 [124]).

Eine weitere Möglichkeit der Auslösung der Kontraktion bestünde im Eindringen der vasoaktiven Substanz selbst durch die Zellmembran in die Zelle (BOZLER, 1969 [18]). Dies scheint für die relativ großen Polypeptide wie Angiotensin II unwahrscheinlich, aber Moleküle mit besserer Membranpermeabilität, wie z.B. die Prostaglandine, die ja auch in der Gefäßzelle selbst gebildet werden (NEEDLEMAN u. ISAKSON, 1980 [102]), könnten direkte, intrazelluläre Wirkungen entfalten (CARSTEN u. MILLER, 1977 [25]).

4. Hormonelle Einflüsse auf die Nierendurchblutung.

Mit einem Anteil von 25% am Herzzeitvolumen ist die Niere das bestdurchblutete Organ des Körpers. Dies ist die Voraussetzung für die Aufrechterhaltung ihrer Funktion als Ausscheidungsorgan der Endprodukte des Stoffwechsels und für die Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säurehaushalts im Blutplasma. Selbst bei Schwankungen des Blutdrucks in einem Bereich von 80 bis 180 mmHg wird der Renale Blutfluß mit Hilfe des sogenannten BAYLISS-Mechanismus konstant gehalten. Dies ist eine Eigenschaft der glatten Gefäßmuskulatur in der Niere, vor allem in den Vasa afferentia, bei einer Erhöhung der Wandspannung in Folge eines Blutdruckanstiegs mit einer Vasokonstriktion zu antworten. Zwar werden für dieses Autoregulationsvermögen der Nierendurchblutung das Mitwirken zusätzlicher nervaler und humoraler Komponenten diskutiert, die Erklärung der Steuerung durch die Wandspannung kann aber auch allein die experimentell beobachteten Phänomene erklären (GUYTON, 1981 [57]).

Die Untersuchung der nervalen Versorgung der Niere ergab zwar das Vorhandensein cholinerg-er parasymphathischer Fasern, sie scheinen aber keine funktionelle Bedeutung für die Regulation der Nierendurchblutung zu haben (AUKLAND, 1976 [9]; LYRDAL u. STAUBITZ, 1972 [82]). Die adrenerge sympathische Innervation der Niere hat unter Ruhebedingungen des Organismus nur geringen Anteil an der Aufrechterhaltung des Gefäßtonus in der Niere. Unter Streßbedingungen aber führt der Sympathikuseinfluß z.B. in der sympathiko-adrenergen Phase des Schockgeschehens zu einer Umverteilung des Herzzeitvolumens zugunsten von Gehirn und Myokard auf Kosten u.a. der Niere, was bei protrahiertem Verlauf des Schocks zur anurischen Schockniere führen kann.

Noradrenalin und Adrenalin sind nach klassischer Vor-

stellung die natürlich vorkommenden Katecholamine und die Überträgerstoffe des sympathischen Nervensystems, die entweder aus den Nervenendigungen der Nervenfasern freigesetzt werden oder aus dem Nebennierenmark direkt ins Blut abgegeben werden. Sie wirken auf ihre Erfolgsorgane über die Stimulation spezifischer Rezeptoren, die man unterteilen kann in alpha- und beta-Rezeptoren (AHLQUIST, 1948 [1]), wobei letztere noch weiter in β_1 - und β_2 -Rezeptoren unterschieden werden, entsprechend ihrer Blockierbarkeit durch spezifische Hemmstoffe. Auf Grund von Unterschieden in der Molekülstruktur stimuliert Noradrenalin die alpha- und β_1 -Rezeptoren, während Adrenalin alle drei Rezeptoren stimuliert. Die Erregung der alpha-Rezeptoren führt dabei an der glatten Gefäßmuskulatur zu einer Kontraktion, während über die β_2 -Rezeptoren eine Vasodilatation vermittelt wird. Da die verschiedenen Rezeptortypen organspezifisch im Körper verteilt sind, kann die Änderung der Katecholaminkonzentration an den Gefäßen verschiedener Organe auch unterschiedliche Wirkungen entfalten.

In den Nierengefäßen sind sowohl alpha- als auch beta-Rezeptoren vorhanden, doch überwiegen die ersteren, weshalb die gefäßverengende Wirkung der Katecholamine vorherrscht (AUKLAND, 1976 [9]). Bei der nervalen Stimulation oder der Infusion von Noradrenalin in die Nierengefäßbahn tritt dabei mit zunehmender Dauer eine Abnahme der Wirksamkeit auf. Dies wird einmal auf eine Verarmung der präsynaptischen Noradrenalinspeicher bei fortwährender Nervenerregung (JOHANSSON et al, 1970 [67]) bzw. auf eine zunehmende renale Bildung von Prostaglandinen mit gefäßweiternder und damit antagonistischer Potenz unter Noradrenalininfusion (DUNHAM u. ZIMMERMAN, 1970 [38]; AIKEN u. VANE, 1973 [2]) zurückgeführt. Eine weitere mögliche Erklärung dieses Phänomens wäre ein Verschwinden anfänglich vorhandener Synchronität der glatten Gefäßmuskulaturkontraktionen (LUTZ u. HEINRICH, 1973 [81]).

Neben der bereits erwähnten Bedeutung der sympathischen Innervation für die Nierendurchblutung im Schock scheinen auch Asphyxie, cerebrale Ischämie, emotionelle Zustände wie Angst, Ärger usw. den renalen Gefäßtonus über die renalen Nervenfasern besonders zu beeinflussen.

Es besteht außer der direkten vaskulären Wirkung der sympathischen Transmitterstoffe auch eine enge Verknüpfung des sympathischen Nervensystems mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) in der Niere. Sowohl die nervale Stimulation des Sympathikus als auch die Infusion der Transmitter vermögen die Aktivität des Renin im Blutplasma zu steigern (VANDER, 1965 [143]; ANDERSON et al, 1981 [6]).

Das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem ist für die Nierendurchblutung unter physiologischen und pathophysiologischen Stressbedingungen von besonderer Bedeutung. Es zeigt die enge Verknüpfung des Organkreislaufs der Niere mit dem Gesamtkreislauf. Bei einer Minderdurchblutung der Niere wird im Juxtaglomerulären Apparat Renin freigesetzt, welches vom in der Leber gebildeten Angiotensinogen Angiotensin I abspaltet. Aus dem Angiotensin I wird durch das in nahezu allen Körpergeweben und im Blut nachweisbare Converting Enzyme das biologisch aktive, vasopressorisch wirkende Angiotensin II durch Abspaltung von Aminosäuren gebildet (PEACH, 1977 [110]). Angiotensin II und dessen Abbauprodukt Angiotensin III bewirken eine Steigerung der Aldosteronfreisetzung aus der Nebennierenrinde. Aldosteron erhöht die tubuläre Natriumrückresorption und führt durch die damit einhergehende Wasserretention zu einer Vermehrung des Extrazellulärvolumens. Deshalb kann durch Angiotensin II der Blutdruck entweder durch direkte Wirkung auf die Gefäße und damit durch Erhöhung des peripheren Widerstands oder durch Erhöhung des Extrazellulärvolumens gesteigert werden (HIERHOLZER, 1977 [60]).

Auf die Nierendurchblutung wirkt Angiotensin II hundertmal stärker senkend als Noradrenalin, im Vergleich zu

einer nur zehnfach stärkeren Wirkung in anderen Organkreisläufen (HOLLENBERG et al, 1972 [61]). Im Gegensatz zu Noradrenalin ist die Wirkung von Angiotensin II an den großen Nierengefäßen aber nur gering (BOHR u. UCHIDA, 1967 [16]; CALDICOTT et al, 1970 [24]). Vielmehr scheint die Abnahme des RBF nach Infusion von Angiotensin II von der Konstriktion der prä- und postglomerulären Arteriolen herzurühren. Angiotensin II ist hierbei wirksamer als Angiotensin I, das nicht selbst, sondern erst nach intrarenaler Umwandlung in Angiotensin II durch das dort vorhandene Converting Enzyme gefäßverengend wirkt (MERRIL et al, 1973 [88]).

Für die Wirkungsweise des Angiotensin II wird eine mögliche Verstärkung der nervalen Einflüsse auf den Gefäßtonus diskutiert (FERRARIO et al, 1970 u. 1972 [43,44]), doch vermag es auch an denervierten Nieren den RBF zu senken und scheint somit hauptsächlich direkt an den Gefäßen zu wirken (DISALVO u. FELL, 1970 [35]; WAUGH, 1972 [152]). Wurden Antiseren gegen Angiotensin II oder pharmakologische Antagonisten unter normalen Versuchsbedingungen infundiert, so führte dies nicht zur Senkung des RBF. Wurden die Tiere, an denen diese Experimente durchgeführt wurden, aber kochsalzreich ernährt oder die Vena cava künstlich eingeengt, so stieg der RBF nach der Blockierung des endogen zirkulierenden Angiotensins deutlich an (MIMRAN et al, 1974 [98]). Daraus wurde geschlossen, daß unter bestimmten, pathophysiologischen Bedingungen, nicht aber unter normalen Versuchsbedingungen, die Nierendurchblutung durch endogen vorhandenes Angiotensin II beeinflußt wird.

Neben der Wirkung auf die Nierendurchblutung ist das RAAS auch von Bedeutung für die zentrale Regulation des Kreislaufs, einmal über die Angiotensin II-Wirkung auf den peripheren Widerstand, zum anderen über die Steuerung des Extrazellulären Volumens über Aldosteron. Neuere Untersuchungen über die Wirkung von Angiotensin im Zentralen Nervensystem machen auch eine Rolle bei der cerebralen

Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushalts und des Blutdrucks wahrscheinlich (FITZSIMMONS, 1972 [45]; MALVIN, 1971 [85]).

Das RAAS stellt ein enzymatisch kontrolliertes System dar, über dessen Aktivierung oder Hemmung verschiedene andere Faktoren, sowohl nervaler als auch humoraler Art, an der Regulation des RBF und des systemischen Blutdrucks beteiligt sind.

Die wesentlichsten Verknüpfungen bestehen dabei mit dem sympathischen Nervensystem und mit der Wasser- und Elektrolytregulation (BLAIR-WEST, 1976 [13]). Über den Einfluß von Ionenkonzentrationen und Vasopressin (Antidiuretisches Hormon) kann die Plasma Reninaktivität beeinflusst werden (HIERHOLZER, 1977 [60]). Auch die Prostaglandine, die im Nierenvenenblut nachgewiesen werden und als lokales Regulationssystem der Nierendurchblutung diskutiert werden (TOBIAN, 1976 [133]), können die Aktivität des RAAS beeinflussen. Einen schematischen Überblick über diese verschiedenen Einflüsse auf das RAAS soll Abb. 2 geben.

Die in der Niere gebildeten Prostaglandine haben Verbindungen mit mehreren Hormonen, die für die regelrechte Funktion der Niere von Bedeutung sind und auch eine systemische Wirkung auf den Blutdruck haben. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ wirkt Blutdruck steigernd (DUCHARME et al, 1968 [36]; ANGAARD u. BERGSTRÖM, 1963 [8]), während die meisten der übrigen Prostaglandine eine gegenteilige Wirkung zeigen. Zu den bekannten Effekten auf die Nierenfunktion zählt die Hemmung des Vasopressin-abhängigen Wassertransports im Sammelrohr des Nephrons durch Prostaglandin E_1 ($PG E_1$) und die Steigerung des RBF durch $PG A_1$, $PG E_1$ und $PG E_2$ (LIPSON u. SHARP, 1971 [80]; LEE et al, 1971 [77]).

Bei der Wirkung auf die Nierendurchblutung spielt möglicherweise auch die Wechselwirkung mit dem RAAS eine wichtige Rolle, denn die intrarenale Prostaglandinsynthese

wird durch renale Ischämie, Vasokonstriktion und Angiotensin II gesteigert. Die gebildeten Prostaglandine wirken ihrerseits auf die renale Reninfreisetzung, wobei PG E₂ und Endoperoxide stimulierend wirken, während PG F₂alpha und Indometacin die Plasma Reninaktivität hemmen (DUNN u. HOOD, 1977 [40]). Durch die gefäßerweiternde Wirkung des PG E₂ kann die Vasokonstriktion durch Angiotensin II abgeschwächt oder aufgehoben werden.

Unter physiologischen Bedingungen scheint die intrarenale Prostaglandinsynthese allerdings nicht an der Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung beteiligt zu sein. In Versuchen mit Tieren unter Stressbedingungen wie renaler Ischämie bei gleichzeitiger pharmakologischer Blockade der Prostaglandinsynthese konnte jedoch eine Abnahme des RBF beobachtet werden, die durch Gabe des Angiotensin II Antagonisten Saralasin wieder aufgehoben wurde (SATO u. ZIMMERMAN, 1975 [114]). Dies ist ein Hinweis auf die Bedeutung der intrarenalen Prostaglandinsynthese für die Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung, wenn die Aktivität des RAAS gesteigert ist. Weitere Beispiele hierfür sind der Operationsstress einer Laparotomie, die Senkung der Nierendurchblutung, die Ureterobstruktion, schwerer Natriummangel, Hämorrhagie und das hepatorenale Syndrom; unter diesen Bedingungen ist sowohl die renale Freisetzung von Renin als auch die der Prostaglandine gesteigert (BAER, 1981 [10]).

Das BARTTER-Syndrom stellt ein seltenes Krankheitsbild des Menschen dar, bei dem die mögliche Entgleisung dieses Regulationsgleichgewichts zwischen RAAS und Prostaglandinsynthese als pathogenetische Ursache diskutiert wird (DUNN u. HOOD, 1977 [40]). Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß eine Überproduktion von Prostaglandinen, möglicherweise ursächlich ausgelöst durch einen renalen Kaliumverlust, zu einer Unempfindlichkeit der Gefäßmuskulatur gegenüber Angiotensin II führt. Dies soll zu einer Aktivierung des RAAS führen und damit zu den Leitsymptomen

dieser Erkrankung: renaler Kalium- und Natriumverlust, Hypokaliämie, Hyperreninämie, Hyperaldosteronismus, juxtaglomeruläre Hyperplasie bei normalem Blutdruck (SASAKI et al, 1980 [113]). Diese Anschauung wird unterstützt durch die gute therapeutische Wirkung von Prostaglandinsynthesehemmern (z.B. Indometacin) beim BARTTER-Syndrom (VERBERCK-MOES et al, 1976 [145]).

Ein weiteres, für die Nierenfunktion wichtiges Hormon ist das Vasopressin, das auch als Antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichnet wird. Es wird vom Hypophysenhinterlappen freigesetzt und ist vor allem an der Regulation des Wasserhaushalts über die Wirkung auf die Wasserpermeabilität des distalen Tubulus und des Sammelrohrs des Nephrons beteiligt.

Daneben hat es auch kardiovaskuläre Wirkungen, wobei umstritten ist, inwieweit diese für die verschiedenen pathophysiologischen Modelle der systemischen und lokalen Blutdruckregulation von Bedeutung sind. Erhöhte Plasmaspiegel von Vasopressin finden sich bei vielen Formen experimenteller Hypertonie in Versuchstieren: z.B. bei Desoxycorticosteronacetat (DOCA) induzierter Hypertonie bei Ratten, bei experimenteller renaler GOLDBLATT-Hypertonie und bei einem Rattenstamm mit vererbter spontaner Hypertonie (SHR) (MOEHRING, 1978 [100]). Der Kreislauf dieser Tiere soll auf Vasopressin um den Faktor 1000 empfindlicher reagieren als der normotensiver Tiere. Die Gabe von Antikörpern gegen Vasopressin führte unter diesen experimentellen Bedingungen zu einem Blutdruckabfall. Auch die Verwendung von pharmakologischen Vasopressin-Antagonisten (z.B. Deaminopenicillamine, 4-Valin, 8-D-Arginin Vasopressin) führte bei Ratten mit DOCA-Hypertonie zum gleichen Ergebnis (CROFTON et al, 1979 [33]). Dagegen konnten RABITO u. Mit. (1981) [111] die obenerwähnten Ergebnisse über die Rolle des Vasopressin bei der Aufrechterhaltung des Hochdrucks nicht bestätigen. Vielmehr führen sie die beo-

bachteten Blutdrucksenkungen durch Vasopressin Antikörper auf die Versuchsbedingungen zurück. An narkotisierten Tieren kann durch den Operationsstreß eine endogene Freisetzung von Vasopressin beobachtet werden. Ein Blutdruckabfall nach Gabe von Vasopressin-Antikörpern oder -Antagonisten spricht nicht für eine pathogenetische Rolle des Vasopressin bei der experimentellen Hypertonie, sondern wäre auf die Versuchsbedingungen zurückzuführen.

Auf die mögliche pathophysiologische Rolle von Vasopressin für die Kreislaufregulation deuten Beobachtungen hin, daß einige Pharmaka (z.B. die „Strahlenschutzsubstanz“ AET = 2-Mercaptoäthylguanidin) die pressorische Wirkung dieses Peptidhormons stark potenzierten, wobei dieser Effekt unabhängig von der Aktivität der Nebennierenrinde war (MICHAILOV, 1969 [89]).

Allerdings muß bei der Bewertung der Rolle des Vasopressin für die Pathogenese von Blutdruckerhöhungen bedacht werden, daß seine pharmakologische oder immunologische Blockierung im Versuch durch Aktivierung anderer, vasopressorisch wirksamer Faktoren kompensiert werden kann. Darauf weisen Versuche an narkotisierten Ratten unter Wasserentzug hin, die eine Blutdruckerhöhung entwickelten und nach Gabe von Vasopressin Antagonisten eine vorübergehende Blutdrucksenkung zeigten. Wurde zusätzlich ein Angiotensin II Antagonist verabreicht, so führte die Blockierung des Vasopressins zu einem dauerhaften Blutdruckabfall (ANDREWS u. BRENNER, 1980 [7]).

Die Beziehungen zwischen Vasopressin und dem RAAS sind mannigfaltig. So hemmt z.B. Vasopressin die Reninfreisetzung (BUNAG et al, 1967 [21]). Die Blockierung der endogenen Bildung von Angiotensin II durch den Converting Enzyme Hemmer Captopril führt neben der Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung von exogen zugeführtem Angiotensin II auch zu einer Sensibilisierung gegenüber exogen zugeführtem Vasopressin (SPERTINI et al, 1981 [127]).

Nach der Entdeckung der zentralen neuralen Effekte von

Angiotensin II, das intracerebroventrikulär injiziert den Blutdruck erhöht und die Wasseraufnahme durch Aktivierung des Durstzentrums steigert (FITZSIMMONS, 1972 [45]; MALVIN, 1971 [85]), scheint sich auch hier eine enge Beziehung zum Vasopressin zu finden: durch die Verwendung von Vasopressin-Antiserum ließ sich die hypertensive Wirkung von intracerebral verabreichtem Angiotensin II fast vollständig aufheben (HAAK u. MOEHRING, 1978 [58]).

Neben diesen Verbindungen zwischen Vasopressin und RAAS auf verschiedenen Ebenen finden sich auch Verknüpfungen des Vasopressin mit dem Prostaglandinsystem, z.B. in der Niere.

Es hat sich gezeigt, daß Vasopressin ebenso wie Angiotensin II und Bradykinin die PG E_2 -Synthese in tierischen Nierengewebekulturen (ZUSMAN u. KEISER, 1977 [160]) und in in vivo Versuchen (WALKER et al, 1977 [149]) steigert. Prostaglandin wirkt antagonistisch auf die antidiuretische Wirkung von Vasopressin, wahrscheinlich durch eine Hemmung der cAMP-Bildung. Dies könnte ein Weg des negativen Feedbacks für die Vasopressin Wirkung am distalen Tubulus und am Sammelrohr sein (DUNN et al, 1977 u. 1978 [39,40]). Es gibt aber auch widersprechende Befunde an der Krötenblase, wo die antidiuretische Wirkung des Vasopressin die Prostaglandinsynthese nicht stimulierte (WONG et al, 1972 [156]).

ZIPSER u. Mit. (1981) [159] perfundierten isolierte Kaninchennieren und beobachteten, daß die pressorische Komponente der biologischen Wirkung von Vasopressin für sich allein zu einer Prostaglandinsynthesesteigerung führte. Gab man in diesem in vitro Modell Vasopressin zur Perfusionslösung, so steigerte dies den Perfusionsdruck der Niere in vergleichbarer Weise wie Angiotensin II; ebenfalls in gleichem Dosiswirkungsverhältnis stand die damit einhergehende Freisetzung von PG E_2 . Dies weist auf vasculäre Wechselwirkungen zwischen Vasopressin und den intrarenalen Prostaglandinen hin.

4. „Second messenger“ als Vermittler der Hormonwirkung.

Sowohl die Katecholamine als auch Peptidhormone, wie Angiotensin II und Vasopressin und die Prostaglandine beeinflussen in ihrer direkten Wirkung auf die glatten Gefäßmuskelzellen das intrazelluläre „second messenger System“ der cyclischen Nukleotide (KRAMER u. HARDMAN, 1980 [72]).

SUTHERLAND (1960) [131] sah als erster in der Änderung des intrazellulären Spiegels an cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) eine Verbindung zwischen der hormonellen Stimulation einer Zelle und ihrer spezifischen Funktionsänderung. Im endokrinen System des menschlichen Körpers gibt es hierfür eindeutige Hinweise (ROBISON et al, 1971 [112]). Dabei liegt ein allen Zellen gemeinsames Wirkungsprinzip zu Grunde. Die Bindung eines Neurotransmitters oder Hormons führt über eine vermutliche Wirkung auf das Enzym Adenylatcyclase zur Bildung des cAMP (MAGUIRE et al, 1977 [84]). Dieses bewirkt über eine Proteinkinase unter Beteiligung von Adenosintriphosphat die Phosphorylierung eines Proteins, das z.B. Enzymcharakter hat. Die Folge ist eine Aktivierung oder Hemmung des Enzyms (NIMMO u. COHEN, 1977 [105]). Der Abbau des cAMP erfolgt über spezifische Phosphodiesterasen. Das später entdeckte cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP) ist Teil eines gleichartigen Systems mit entsprechenden, spezifischen Enzymen (N.D. GOLDBERG et al, 1975 u. 1977 [50,51]).

Bei glattmuskulären Zellen gibt es Hinweise auf eine Verknüpfung der relaxierenden Wirkung beta-sympathomimetischer Katecholamine mit der Erhöhung des intrazellulären cAMP-Gehalts. Deshalb wird auch am glatten Gefäßmuskel eine Einschaltung des „second messenger Systems“ in die Vermittlung der Hormonwirkung auf die kontraktile Elemente der Zellen diskutiert (KRAMER u. HARDMAN, 1980 [72]). Die cyclischen Nukleotide sollen dabei die Konzentration

an freien Calciumionen im Zytoplasma beeinflussen können (BAUDOUIN-LEGROS u. MEYER, 1973 [11]). Allerdings sind die bisher vorliegenden Ergebnisse über diese Zusammenhänge so widersprüchlich (KRAMER u. HARDMAN, 1980 [72]), daß eine eindeutige Aussage nicht möglich ist, inwieweit die cyclischen Nukleotide die Zellfunktion des glatten Gefäßmuskels beeinflussen können.

Desgleichen fehlt Klarheit darüber, ob cAMP und cGMP intrazellulär gegensätzliche Wirkungen entfalten. Das cAMP gilt als an der Relaxation der glatten Gefäßmuskelzelle beteiligte Substanz, da bei Erschlaffung durch Hormoneinwirkung eine Erhöhung des intrazellulären Gehalts an cAMP festgestellt werden kann. Für cGMP dagegen fanden sich bei ähnlichen Versuchen mit kontrahierenden und relaxierenden Substanzen widersprüchliche Ergebnisse (KRAMER u. HARDMAN, 1980 [72]).

II. METHODE

1. Präparation der Gefäßstreifen.

1.1. Menschliche Nierengefäße.

Für die in der Zeit zwischen Oktober 1980 und August 1983 durchgeführten Versuche mit isolierten, menschlichen Nierengefäßstreifen wurden Gefäße von Patienten beiderlei Geschlechts verwendet, die sich einer therapeutisch indizierten Nephrektomie unterziehen mußten.

Gefäßabschnitte von 2 bis 3 cm Länge wurden sofort nach Entnahme der Niere im Bereich des Nierengefäßstiels zusammen mit dem unmittelbar anhängenden Bindegewebe herauspräpariert. Sie wurden in sterilisierter, glucosefreier Nährlösung (Zusammensetzung siehe unten), die auf 4°C gekühlt war, aufbewahrt. Der Transport von der Klinik zum Labor, in dem die Versuche durchgeführt wurden, erfolgte innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach der Entnahme der Gefäße. Bis zum eigentlichen Transport wurden die Gefäße weiter im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

Die Präparation erfolgte entweder sofort am Tag der Entnahme (60 Präparate von 12 Patienten) oder am nächsten Tag innerhalb von 24 Stunden nach der Operation (52 Präparate von 11 Patienten). In letzterem Fall wurden die entnommenen Gefäßabschnitte über Nacht im Kühlschrank bei 4°C in Nährlösung aufbewahrt. Die Gefäße wurden unter ständigem Betropfen mit Nährlösung bei 21°C wie folgt präpariert:

Sie wurden unter der Dissektionslupe von anhängendem Gewebe weitmöglichst befreit, ohne daß die Muskelschicht verletzt wurde. Einige Arterien zeigten als Zeichen fortgeschrittener Gefäßsklerose makroskopisch erkennbare, harte Plaques in der Gefäßlichtung; diese Gefäße konnten nicht ohne grobe Gewebsverletzungen präpariert werden und

schieden deshalb für die Versuche aus. In Arterien ohne sklerotische Veränderungen, die einen Durchmesser von 2-5mm aufwiesen, wurde ein Plexiglasstab entsprechender Dicke eingeführt und das Gefäß an beiden Enden mit Seidenfäden befestigt. Dann wurde das Gefäß in Anlehnung an die Methode von FURCHGOTT u. BHADRAKOM (1953) [47] in einem Winkel von 45° zu seiner Längsrichtung mit einem feinen Skalpell helikal umschnitten, so daß ein länglicher Gefäßwandstreifen gewonnen wurde. Dieser wurde auf einer Wachsplatte aufgespannt und die vorher durch die Befestigung mit dem Faden gequetschten Enden abgetrennt. Mit einer Präparierschere wurde dann der Gefäßstreifen in Längsrichtung halbiert, so daß letztlich Gefäßpräparate von 10-15mm Länge und 2-3mm Breite entstanden. Diese wurden an beiden Enden mit Seidenfäden zur Aufhängung in der Versuchsanordnung versehen.

Die Venen konnten in den meisten Fällen wegen ihres größeren Lumenquerschnitts (zwischen 3-10mm) in Längsrichtung aufgeschnitten werden, um dann aus der Gefäßwand in einem Winkel von 45° zur ursprünglichen Längsrichtung des Gefäßes mit der Präparierschere ein Gefäßpräparat (ca. 15x3mm) herauszuschneiden. Bei besonders weitulmigen Venen wurden einige Gefäßpräparate senkrecht zur Gefäßachse präpariert; diese Präparate zeigten meist relativ größere Präparatverkürzungen in den Versuchen. Mit den Venenpräparaten wurde dann weiter wie mit den Arterienpräparaten verfahren.

Aus den Gefäßabschnitten, die bei einer Operation gewonnen wurden, konnten in der Regel zwei Arterien- und zwei bis drei Venenpräparate hergestellt werden.

Obwohl die makroskopische Differenzierung der Venen und Arterien an Hand der deutlichen Unterschiede von Wanddicke und -beschaffenheit kein Problem darstellte, wurden von einigen Gefäßstreifen Teilstücke in Formalin fixiert und lichtmikroskopisch untersucht. Die mikroskopische Differenzierung stimmte in allen Fällen mit der makroskopischen Beurteilung überein.

1.2. Tierische Gefäßpräparate.

Zu vergleichenden Untersuchungen mit den menschlichen Gefäßen wurden Tiergefäße von Kaninchen und Ratte verwendet.

Es wurden aus männlichen Kaninchen (3-4kg Körpergewicht) sofort nach Tötung durch CO_2 die Aorta thoracica und beide Arteriae renales entnommen. Diese Gefäße wurden unter Betropfung mit auf 37°C erwärmter Nährlösung präpariert, wie oben für die menschliche Arteria renalis beschrieben. Aus der Aorta des Kaninchen konnten vier Gefäßstreifen hergestellt werden, aus der Arteria renalis jeder Seite jeweils ein Präparat.

Von männlichen Wistar-Kyoto Ratten (Institutsinzuchtstamm), die zur Zeit des Versuchs zwischen 270 und 320g Körpergewicht hatten, wurde sofort nach Tötung durch CO_2 die Aorta thoracica entnommen und wie oben beschrieben weiter verarbeitet. Aus der Aorta eines Tieres wurden zwei Gefäßstreifen hergestellt.

2. Die Versuchsbedingungen.

2.1. Die Versuchsanordnung (Abb. 3).

Es wurde die von MICHAÏLOV et al (1979) [92] beschriebene Versuchsanordnung verwendet. Die Präparate wurden unter isotonischen Bedingungen untersucht. Das untere Ende des Gefäßstreifens war mit einem Seidenfaden an einem Glashaken fixiert und das obere Ende über einen Seidenfaden mit dem Aufnehmerhebel eines Transducers (Fa. Harvard) verbunden. Im gleichen Abstand von der Drehachse des Auf-

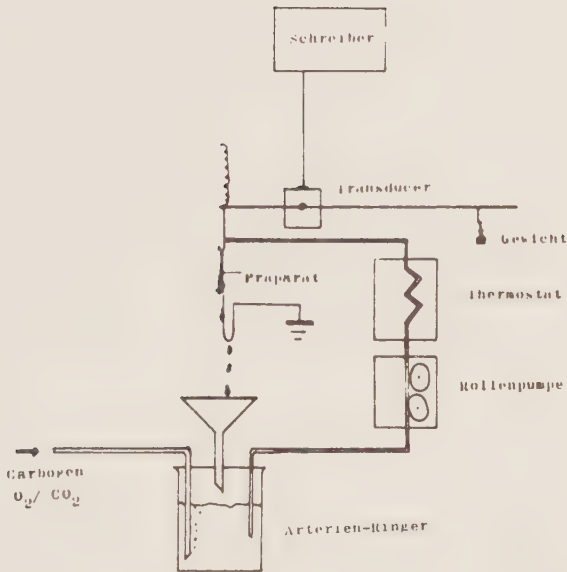


Abb. 3 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

nehmerhebels wie der Haken zur Präparatbefestigung angebracht war, war ein Haken zur Anbringung des Vorbela-
stungsgewichts vorhanden. Damit entsprach der Betrag des
gewählten Gewichts der tatsächlich wirksamen Vorbela-
stung am Präparat. Die Vorbelastung wurde entsprechend der Wand-
dicke des zuuntersuchenden Gefäßstreifens gewählt. In Vor-
versuchen erwiesen sich zur Erzielung reproduzierbarer
Testkontraktionen, ohne zur Überdehnung des Präparats zu
führen, für die Rattenaorta 0,3g Vorbelastung als günstig.
Das gleiche Gewicht wurde für die Arteria renalis des Ka-
ninchens gewählt. Die Kaninchenaorta und die Vena renalis
des Menschen wurden mit 0,5g vorbelastet, die Arteria re-
nalis des Menschen mit Gewichten zwischen 0,5 und 0,8g.
Bei den menschlichen Gefäßstreifen konnte es wegen der

unterschiedlichen Gefäßkaliber vorkommen, daß die Vorbelastung zu stark gewählt worden war; dies war an einer anhaltenden Relaxation des Präparats zu Beginn des Versuchs zu erkennen, woraufhin das Gewicht dann reduziert wurde.

Über den Transducer und einen Verstärker (Fa. Harvard) wurden die Änderungen der Präparatlänge aufgenommen und mit einem Zweikanalkompensationsschreiber (Fa. Hellige-Rikadenki) registriert.

Alle Glasteile der Versuchsanordnung waren silikonisiert worden, um Adhäsion der verwendeten Substanzen zu vermeiden.

2.2. Zusammensetzung der Nährlösung.

Für den Transport, die Präparation und den Versuch wurde eine physiologische KREBS-HENSELEIT-Lösung - im Folgenden als Nährlösung bezeichnet - verwendet.

Zusammensetzung:

NaCl	119,0mmol/l
KCl	4,7mmol/l
CaCl ₂	2,1mmol/l
KH ₂ PO ₄	1,2mmol/l
MgSO ₄	2,4mmol/l
NaHCO ₃	14,9mmol/l
Glukose	6,3mmol/l.

Die Lösung wurde durch ein Wasserbad über Heizspiralen erwärmt, so daß sie beim Betropfen des Präparates eine Temperatur von 37°C hatte und mit einem Gemisch von 95% O₂ und 5% CO₂ ständig begast. Dabei lag der pH der Lösung zwischen 7,3 und 7,4.

2.3. Superfusion des isolierten Gefäßstreifens.

Die Verwendung der Superfusionsmethode für isolierte Glattmuskelpräparate aus Warmblütern anstelle der üblichen Organbäder (MICHAILOV u. Mit., 1974 [96]) bringt mehrere Vorteile gegenüber der meist verwendeten Technik mit Organbädern mit festem Volumen:

Die mechanische Irritation des Präparats bei Lösungswechsel ist geringer;

die Konzentration der zugegebenen Substanz ist von Anfang an konstant im Gegensatz zu den im Organbad üblichen kurzfristigen Konzentrationserhöhungen in Präparatnähe bei Zugabe neuer Lösungen;

Das Verteilungsvolumen der Superfusionslösung ist fast beliebig wählbar, so daß eine starke Verdünnung oder Konzentrierung vom Präparat selbst freigesetzter Substanzen (Stoffwechselendprodukte oder auch gefäßwirksamer Prostaglandine, Kinine, Transmittersubstanzen) so stark verdünnt werden können, daß diese keine unmittelbare Rückwirkung auf den Gefäßstreifen haben.

Wie in Abb. 3 dargestellt wurde die Lösung in einem auswechselbaren Behälter aufgefangen. Mit Hilfe einer peristaltischen Pumpe (Fa. Desaga) wurde ein ständiger Kreislauf der Lösung mit einem Durchfluß von $10\text{cm}^3/\text{min}$ aufrechterhalten. Ein Lösungswechsel erfolgte durch Auswechseln der Behälter. Vasoaktive Substanzen und Pharmaka wurden direkt der Lösung in dem Behälter zugesetzt; die angegebenen Konzentrationen beziehen sich jeweils auf die in der Nährlösung vorliegenden.

3. Verwendete Substanzen.

Für die Konstanz der beobachteten Reaktionen isolierter, tierischer Gefäßstreifen auf Noradrenalin und Adrenalin war die Voraussetzung, daß in der Nährlösung Ascorbinsäure (10^{-4} mol/l) anwesend war. Dadurch sollte die Oxidation und damit der Wirkungsverlust der Katecholamine vermindert werden.

Die verwendeten Substanzen wurden mit Ausnahme von Indometacin am Tag des Versuchs zu Stammlösungen in Aqua bidest. eingewogen und daraus die entsprechenden Verdünnungsreihen hergestellt. Der letzte Schritt der Verdünnung vor Zugabe zum Präparat wurde mit Nährlösung durchgeführt. Indometacin wurde in 96%igem Äthanol aufgelöst und eine Stammlösung von 10^{-2} mol/l hergestellt. Im Versuch wurden Konzentrationen bis zu 3×10^{-5} mol/l verwendet. In Kontrollversuchen wurde bei einer entsprechenden Verdünnung des Alkohols (0,3%) keine Eigenwirkung des Alkohols auf die Gefäßstreifen beobachtet.

Es wurden die folgenden Substanzen verwendet:

Acetylcholin
Adrenalin-HCl
Angiotensin II
Atropin
8'Brom-cycloGuanosinmonophosphat
3',5'dibutyryl-cycloAdenosinmonophosphat
Histamin
Imidazol
Indometacin
Mepyramin (=Neo-Bridal^(R))
Methysergid(=Desiril^(R))
Noradrenalin-HCl
Phentolamin (=Regitin^(R))
Propranolol (=Dociton^(R))

Prostaglandine E_1 , $F_{2\alpha}$
 Serotonin
 Saralasin^R (=1-Sar,8-Ala-Angiotensin II)
 Theophyllin
 Vasopressin (=Pitressin^(R)).

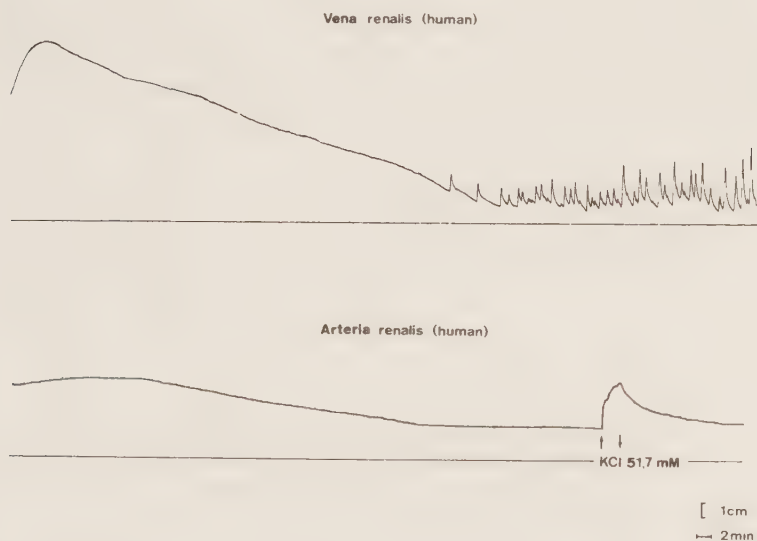


Abb. 4 Adaptation von menschlichen Nierenarterien und -venen in der Versuchsanordnung.

4. Versuchsablauf.

Nach der Befestigung der Präparate in der Versuchsanordnung trat sowohl bei Arterien- als auch bei Venenpräparaten eine Erschlaffung auf, bis eine konstant bleibende Präparatlänge erreicht wurde (Abb. 4).

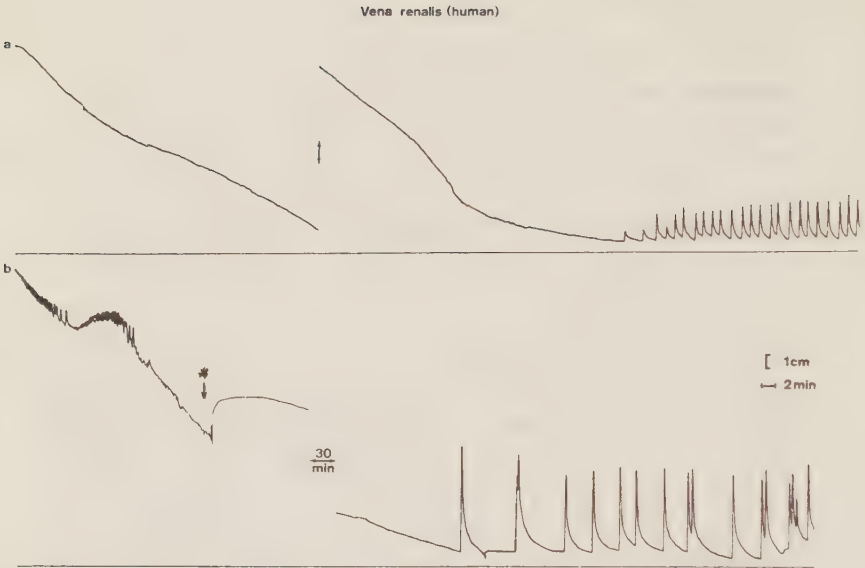


Abb. 5 Auftreten von spontaner, mechanischer Aktivität bei menschlichen Nierenvenenstreifen; bei * wurde die Vorbelastung von 1g auf 0,5g verringert.

Bei einem Teil der Nierenvenenpräparate traten innerhalb der ersten halben bis einer Stunde spontane Kontraktionen mit von Präparat zu Präparat verschiedenen Aktivitätsmustern (Abb. 5) auf. Auf Grund ihrer schnellen Rhythmik mit 40 bis 80 Kontraktionen/Stunde wurden sie als phasische Spontanaktivität bezeichnet, während die an Nierenarterien beobachteten langsameren, rhythmischen Kontraktionen nach Gabe verschiedener Pharmaka (siehe unten) etwa 10 Kontraktionen/Stunde als tonische Rhythmik bezeichnet wurden. Nach eineinhalb bis zwei Stunden war die Adaptationsphase der Präparate an die Versuchsbedingungen abgeschlossen, was an dem Erreichen einer gleichbleibenden Präparatlänge und an der nicht in jedem Fall auftretenden Spontanaktivität zu erkennen war. Danach wurde mit dem eigentlichen Versuch begonnen.

4.1. Auswahlbedingungen für die Verwendbarkeit der Gefäßpräparate.

Bei den Nierenvenenstreifen trat eine Spontanaktivität immer dann auf, wenn auch eine Empfindlichkeit gegenüber hormonellen Stimuli vorhanden war. Deshalb wurde bei diesen spontanaktiven Präparaten kein weiterer Test über die Verwendbarkeit durchgeführt. Bei nichtaktiven Präparaten, wozu alle Arterien zählten, wurde durch Erhöhung der Kaliumchloridkonzentration in der Superfusionslösung auf 51,7 mmol/l durch Auslösen einer Kontraktion die Verwendbarkeit angezeigt.

Die Präparate wurden als verwendbar angesehen, wenn sie sich sofort nach Erhöhung der KCl-Konzentration verkürzten und nach Ersetzen der kaliumreichen Superfusionslösung

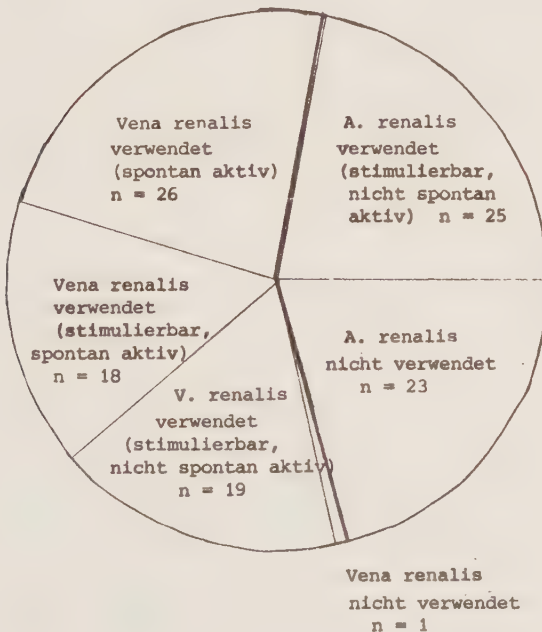


Abb. 6 Übersicht über die verwendeten Gefäßstreifen.

durch die normale Nährlösung mit 4,7mmol/l KCl wieder vollständig und innerhalb von 20 Minuten zur Ausgangslänge zurückkehrten.

Auf Grund dieser Kriterien waren von insgesamt 64 Venenpräparaten (23 Patienten) bis auf eines alle, von den 48 Arterienpräparaten der gleichen Patienten dagegen nur 25 Gefäßstreifen für die Versuche verwendbar.

4.2. Die mechanische Aktivität der Nierengefäße.

Während von den 25 für die Versuche verwendbaren Arterienpräparaten nur ein einziges zu Beginn der Adaptationsphase vereinzelt Kontraktionen (4 pro Stunde) aufwies, fanden sich unter den 64 Venenpräparaten 26 Gefäßstreifen, die eine mechanische Spontanaktivität zeigten. In einigen Fällen nahm die Spontanaktivität im Laufe des weiteren Versuchs ab und verschwand dann völlig. Bei diesen Präparaten traten dann aber nach Stimulierung der Präparate durch vasoaktive Substanzen (z.B. Noradrenalin, Angiotensin II) zusätzlich zur konstanten Verkürzung der Präparate wieder phasische Kontraktionen auf. Bei den zu Anfang des Versuchs nicht spontanaktiven Gefäßstreifen gelang es in 18 Fällen durch Auslösung einer Kontraktion mit vasoaktiven Substanzen eine mechanische Spontanaktivität auszulösen. Diese Aktivität hielt auch nach Auswaschen der auslösenden Substanzen an. Die Präparate, die dieses Verhalten zeigten, wurden als stimulierbar aktive Gefäßstreifen den von Anfang an spontanaktiven und den nicht aktiven Präparaten gegenübergestellt (Abb. 6).

Amplituden und Frequenz der spontan aktiven Präparate variierten in einem weiten Bereich. Die Frequenzen der phasischen Spontanaktivität lagen bei den verschiedenen Präparaten zwischen 18 und 150/Stunde. Die Mehrzahl der Präparate wies eine Frequenz von 40 bis 80/Stunde auf (Fig. 1 oben).

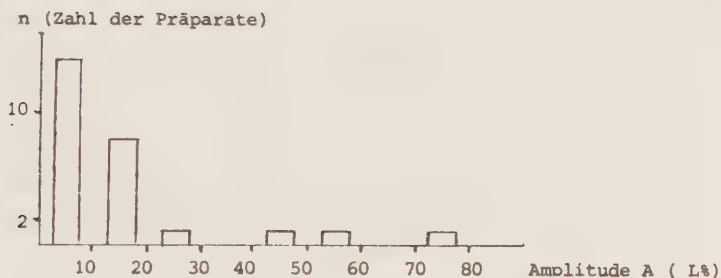
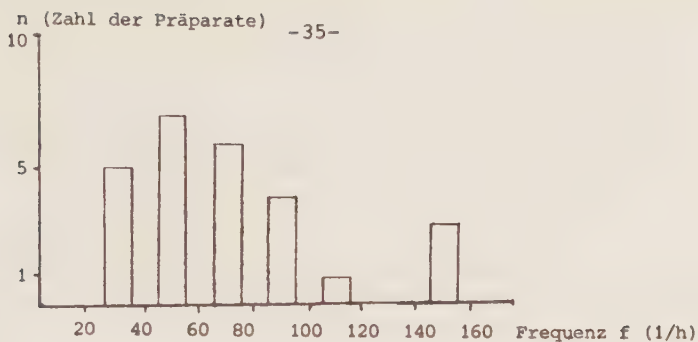


Fig. 1 Häufigkeitsverteilung von Frequenz (oben) und Amplitude (unten) der Spontanaktivität menschlicher Nierenvenenpräparate.

Es fanden sich Verkürzungen der verschiedenen Gefäßstreifen zwischen 2%, bezogen auf die Ausgangslänge, und 78%, wobei aber die Mehrzahl der Präparate im Bereich zwischen 5 und 20% lagen, wie dies die Häufigkeitsverteilung der Fig. 1 unten zeigt.

Es fiel auf, daß die Präparate vom gleichen Patienten im Vergleich zur Gesamtheit der Präparate geringere Schwankungen von Amplitude und Frequenz zeigten.

Korrelationen zwischen der Spontanaktivität der Präparate und dem Geschlecht, Alter oder der Art der Vorerkrankung der Patienten waren an Hand der vorliegenden Versuchsergebnisse nicht zu erkennen.

4.3. Einflüsse auf die mechanische Aktivität und Verwendbarkeit durch Aufbewahrungsdauer, Geschlecht, Alter und OP-Indikation.

4.3.1 Einfluß der Aufbewahrungsdauer.

Da der Zeitpunkt der Operation und damit der Gewinnung der Gefäßpräparate nicht vorherzubestimmen war, sondern von klinisch organisatorischen Kriterien abhing, konnten nur etwa die Hälfte der Versuche (60 Präparate von 12 Patienten) am Tag der Gefäßentnahme durchgeführt werden, während die anderen Gefäßabschnitte (52 Präparate von 11 Patienten) erst nach Aufbewahrung in Nährlösung bei 4°C über Nacht am nächsten Morgen präpariert und zum Versuch verwendet wurden. Im Folgenden soll dargestellt werden, ob die Lagerung über Nacht die Verwendbarkeit oder die mechanische Aktivität der Gefäßstreifen beeinflusste.

Von den insgesamt 48 Arterienpräparaten wurden 24 am gleichen und 24 am nächsten Tag verwendet. Der Anteil von intakten, für den Versuch verwendbaren Präparaten an der Gesamtzahl der Präparate blieb dabei nahezu unverändert. Von den am gleichen Tag verwendeten Gefäßstreifen reagierten 54% auf den KCl-Test und die folgenden vasoaktiven Hormone, von den über Nacht gelagerten Präparaten waren 50% für die Versuche verwendbar (Fig. 2a).

Von den Nierenvenen wurden 36 am gleichen Tag - ein Präparat war nicht verwendbar - und 28 Venenpräparate am nächsten Tag verwendet. Es wurde der Anteil der spontanaktiven, der stimulierbar aktiven und der nicht aktiven Präparate verglichen, wie dies in Fig. 2a dargestellt ist. Die Angaben sind auf die jeweilige Zahl der Venenpräparate, die sofort oder am nächsten Tag verwendet worden waren, bezogen. Es fand sich in beiden Gruppen eine gleiche Zahl von Präparaten mit stimulierbarer oder fehlender Aktivität, aber einem geringeren Anteil an spontanaktiven (37%)

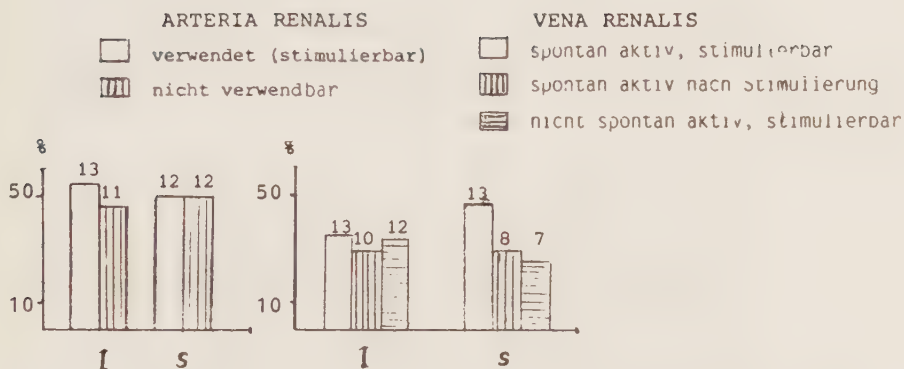


Fig. 2a Einfluß von Lagerung bei 4°C (l) oder sofortiger Verwendung (s) der menschlichen Arterien- und Venenpräparate auf die mechanische Aktivität und Verwendbarkeit (bei den Venen war nur ein Präparat von 64 nicht verwendbar).

unter den sofort verwendeten Gefäßstreifen, als bei den über Nacht bei 4°C aufbewahrten (46%). Die Präparate eines Patienten, von denen zwei sofort und zwei erst am nächsten Morgen präpariert und verwendet worden waren, zeigten im ersten Fall nur eine stimulierbare Aktivität mit geringer Amplitude, während sie im letzteren spontanaktiv mit relativ größeren Amplituden waren.

4.3.2. Einfluß von Geschlecht und Alter der Patienten.

Unter den 23 Patienten, von denen Nierengefäße gewonnen worden waren, waren 14 Männer (28 Arterien und 40 Venenpräparate) und 9 Frauen (20 Arterien und 24 Venenpräparate).

Die Arteriengefäßstreifen von männlichen Patienten waren häufiger (68%) für die Versuche verwendbar, als die Präparate von weiblichen Patienten (30%). Bei den Venen-

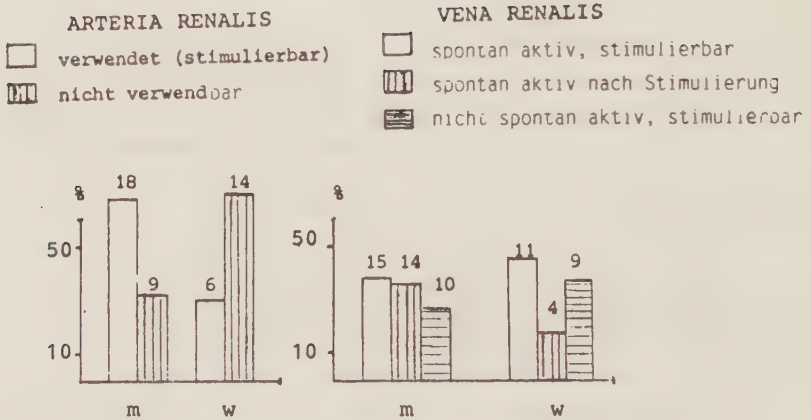


Fig. 2b Einfluß des Geschlechts der Patienten auf die mechanische Aktivität und Verwendbarkeit der Arterien- und Venenpräparate; m=Männer, w=Frauen (bei den Venen war nur ein Präparat von 64 nicht verwendbar).

präparaten zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der anteilmäßigen Verteilung der Spontanaktivität, wobei die Präparate weiblicher Patienten relativ häufiger spontan, aber auch häufiger nicht aktiv waren, während die Präparate von männlichen Patienten einen fast doppelt so hohen Anteil stimulierbarer Aktivität aufwiesen (Fig. 2b).

Als Grenze für eine altersmäßige Aufteilung der Patienten wurde das 60. Lebensjahr gewählt. Von den 23 Patienten waren 14 (30 Arterien- und 40 Venenpräparate) älter und 9 Patienten (18 Arterien- und 24 Venenpräparate) jünger als 60 Jahre. In der Gruppe über 60 Jahren befanden sich relativ mehr Männer (9 von 13 Patienten), die unter 60-jährigen setzten sich aus vier Männern und fünf Frauen zusammen.

In Fig. 2c sind die beiden Gruppen gegenübergestellt,

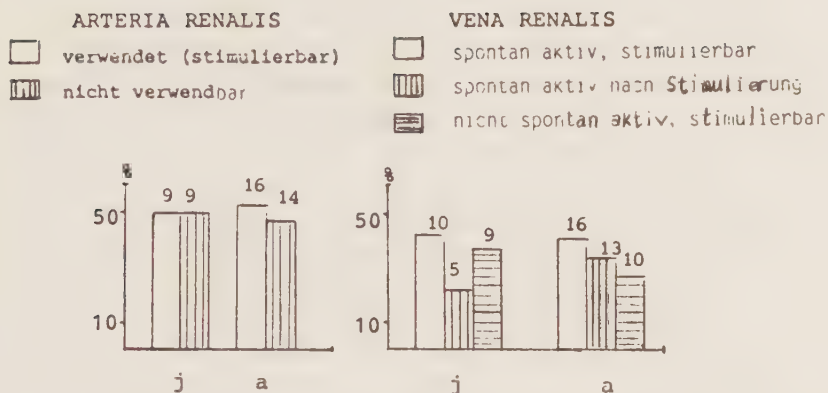


Fig. 2c Einfluß des Alters der Patienten auf die mechanische Aktivität und Verwendbarkeit der Arterien- und Venenpräparate; j=jünger als 60, a=älter als 60 (bei den Venen war nur ein Präparat von 64 nicht verwendbar).

wobei eine annähernd gleiche Häufigkeit der Verwendbarkeit und der Verteilung der Spontanaktivität zu beobachten war.

Es zeigten sich für die Verwendbarkeit der Arterienpräparate jeweils gleiche Häufigkeiten innerhalb der männlichen und weiblichen Gruppen, wenn diese nach Alter weiter aufgeschlüsselt wurden. Bei der Beurteilung des Auftretens der spontanen oder stimulierbaren Aktivität und des Fehlens derselben bei Venenpräparaten fand sich dagegen eine weite Streuung innerhalb der Geschlechtsgruppen in Abhängigkeit vom Alter.

4.3.3. Einfluß der Operationsindikation.

14 Patienten, davon 9 Männer und 5 Frauen, waren operiert worden, weil die Niere von einem proliferierenden,

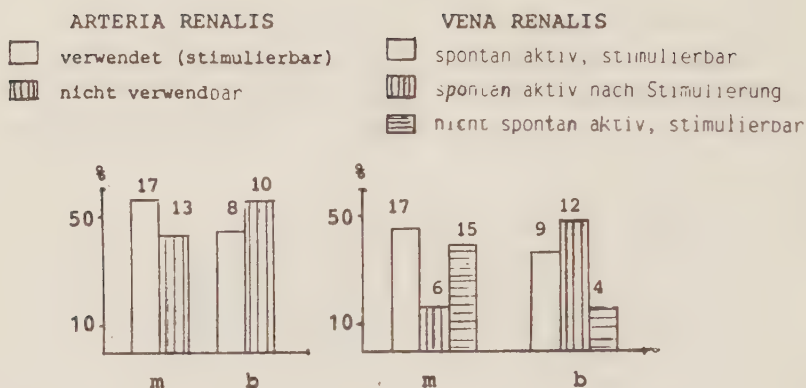


Fig. 2d Einfluß der OP-Indikation auf die mechanische Aktivität und Verwendbarkeit der Arterien- und Venenpräparate; m=Malignom, b=benigne Erkrankung (bei den Venen war nur ein Präparat von 64 nicht verwendbar).

malignen Prozeß befallen war. Bei den übrigen 9 Patienten, davon 5 Männer und 4 Frauen, war wegen einer Hydronephrose (5 Fälle), einer Schrumpfniere (2 Fälle) und wegen eines Nierenbeckenausgußsteins (2 Fälle) die Indikation zur Operation geteilt worden.

Die Gefäßabschnitte, aus denen die Gefäßstreifen für die Versuche präpariert worden waren, waren im Falle der proliferierenden Erkrankung nicht in diesen Prozeß miteinbezogen gewesen und makroskopisch frei von Infiltrationen; andernfalls wären sie nicht für die Versuche verwendet worden.

Unabhängig von der histologischen Klassifizierung der malignen, proliferierenden Veränderungen der Niere wurden die 68 Präparate dieser Patienten als gemeinsame Gruppe den 44 Präparaten von Patienten mit degenerativen

Nierenerkrankungen gegenübergestellt. In der Zusammensetzung dieser beiden Gruppen fiel zur Verteilung von Alter und Geschlecht folgendes auf:

Alle weiblichen Patienten über 60 Jahre waren wegen einer proliferierenden Nierenerkrankung operiert worden (5 Fälle). Alle Frauen unter 60 Jahren waren dagegen wegen sekundärer, degenerativer Nierenveränderungen operiert worden. Die männlichen Patienten über 60 Jahre waren zu etwa gleichen Teilen in beiden Gruppen vertreten, während die jüngeren, männlichen Patienten alle wegen proliferierender Nierenerkrankungen behandelt werden mußten (5 Fälle).

Die Arterienpräparate von Tumorpatienten waren häufiger verwendbar; die Nierenvenenpräparate aus dieser Gruppe waren häufiger nicht aktiv und seltener stimulierbar aktiv als die Gefäßstreifen von Patienten mit degenerativen Nierenerkrankungen (Fig. 2d).

5. Auswertung.

Die Längenänderung eines Präparats wurde zunächst auf dem Registrierpapier ausgemessen und dann mit Hilfe der bekannten Länge L des Gefäßstreifens in die relative Längenänderung L% umgerechnet. Dies geschah nach der Formel:

$$L\% = E \times \frac{A \times 100}{L}$$

A = Ausschlag auf dem Registrierpapier;

E = Eichfaktor, der von der Geometrie der Aufnehmervorrichtung und der eingestellten Empfindlichkeit des Schreibers abhängt. Die Meßanordnung war so geeicht, daß die Längenänderung um den Faktor 40 verstärkt registriert wurde.

Für statistische Berechnungen wurde der registrierte Ausschlag A in Relation zur entsprechenden Registrierung der Testreaktion gesetzt und in % des KCl-Test (kurz: %KCl) ausgedrückt. Der KCl-Test wurde sowohl am Beginn, als auch am Ende eines Versuches durchgeführt; bei Abweichungen der Testkontraktionen wurde der Mittelwert beider Tests als Referenzwert verwendet.

Durch die Bezugnahme auf eine Standardkontraktion mit KCl sollten unspezifische Einflüsse von Präparation und/oder Transport, die die Kontraktilität eines Präparats beeinträchtigen können, ausgeschaltet werden.

III. ERGEBNISSE

1. Die Reaktion menschlicher Nierenarterien und -venen auf Hormone und vasoaktive Substanzen.

1.1. Noradrenalin und Adrenalin.

In sechs Versuchen mit Nierenarterienpräparaten wurde in steigender Konzentration Noradrenalin der Nährlösung zugesetzt (Abb. 7). Eine erste Reaktion trat bei 10^{-7} mol/l mit einer Verkürzung des Präparats um 11% der zum Vergleich herangezogenen Wirkung von KCl (51,7 mmol/l). Bei 10^{-5} mol/l näherte sich die Noradrenalinwirkung einem Maximum.

Bei sechs Versuchen, in denen sich die Nierenarterien bei steigender Konzentration von Adrenalin kontrahierten, trat in vier Fällen die erste erkennbare Reaktion bei 10^{-7} mol/l mit 30% des KCl-Tests ein, während zwei Präparate schon bei 10^{-8} eine Verkürzung zeigten (Abb. 7; Tab. 1).

In vier Versuchen mit Venenpräparaten trat bereits bei 10^{-9} mol/l Noradrenalin eine Präparatverkürzung auf, und bei 10^{-7} mol/l trat ein steiler Anstieg der Kontraktion auf 91% des KCl-Tests ein. Die Wirkung von Adrenalin auf die Nierenvene war der des Noradrenalin vergleichbar (Abb. 7; Tab. 1).

Die Venenpräparate zeigten im Gegensatz zu den Arterienpräparaten bei geringeren Konzentrationen zwischen 10^{-9} und 10^{-8} mol/l erste, geringe Wirkungen, stärkere Kontraktionen aber erst bei 10^{-7} mol/l. Die Arterien schienen etwas unempfindlicher gegenüber Noradrenalin als gegenüber Adrenalin zu sein. Arterien und Venen reagierten bei Konzentrationen von 10^{-5} mol/l der Katecholamine mit



Abb. 7 Noradrenalin- und Adrenalincontraktion bei menschlichen Nierengefäßen.

Tab. 1 Die kontrahierende Wirkung von Noradrenalin (NAdr) auf A. und V. renalis des Menschen, ausgedrückt in % des KCl-Tests.

Arteria renalis				Vena renalis			
NAdr	x	<u>±s</u>	n	NAdr	x	<u>±s</u>	n
[mol/l]	[%KCl]			[mol/l]	[%KCl]		
10^{-9}	Ø	Ø	6	10^{-9}	7,7	5,1	4
10^{-8}	Ø	Ø	6	10^{-8}	21,0	8,4	4
10^{-7}	11,3	11,6	6	10^{-7}	91,3	13,6	3
10^{-6}	123,5	21,4	4	10^{-6}	169,7	68,7	4
10^{-5}	148,5	26,5	4	10^{-5}	182,5	Ø	1

einer annähernd maximalen Kontraktion, die sofort nach Auswaschen mit Nährlösung wieder aufgehoben werden konnte.

1.2. Angiotensin II.

Die Präparate der menschlichen Nierenarterie reagierten bei Konzentration zwischen 10^{-8} und 10^{-7} g/ml Angiotensin II mit einer Kontraktion. In zwei von sechs Versuchen trat die erste Reaktion bei 10^{-8} g/ml mit 7% des KCl-Tests auf, in den anderen vier Versuchen bei 10^{-7} g/ml mit 36%. Bei der höchsten verwendeten Konzentration (10^{-6} g/ml) erfolgte eine Verkürzung um 56% des KCl-Tests. Die erzielte Wirkung erreichte innerhalb von drei

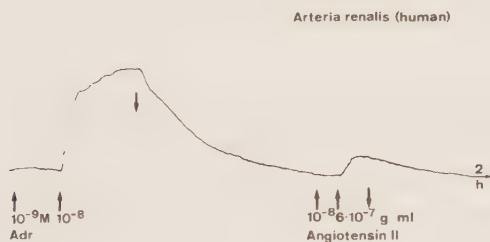


Abb. 8 Vergleich der kontrahierenden Wirkung von Adrenalin und Angiotensin II auf die menschliche Nierenarterie.

Tab. 2a Die kontrahierende Wirkung von Angiotensin II (A II) auf die menschliche Nierenarterie.

A II [g/ml]	x [%KCl]	<u>+s</u>	n
10^{-7}	36,8	19,2	5
10^{-6}	56	14,3	4

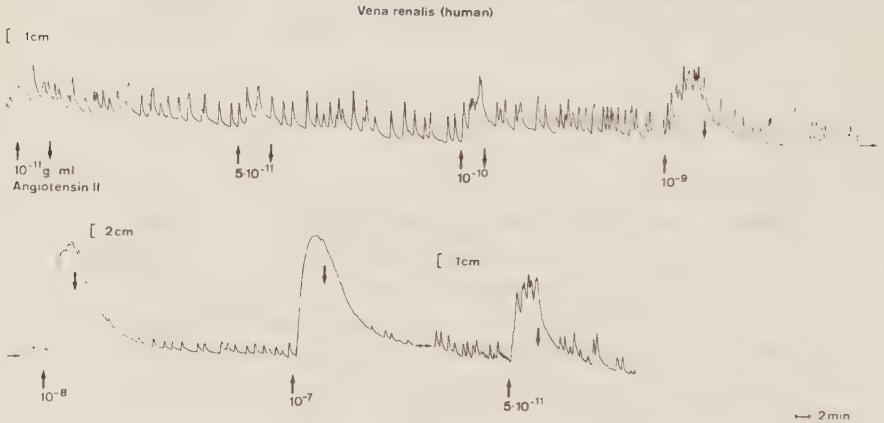


Abb. 9 Wirkung von Angiotensin II in steigenden Konzentrationen auf die mechanische Aktivität der menschlichen Nierenvene.

Minuten nach Zugabe des Angiotensin II ihr Maximum und ging dann auch bei dessen weiterer Anwesenheit in der Nährlösung auf den Ausgangswert zurück (Abb. 8; Tab. 2a).

Bei vierzehn Gefäßstreifen der Vena renalis von sechs verschiedenen Patienten wurde Angiotensin II in steigender Konzentration gegeben, wobei zwischen jeder Angiotensin II Zugabe 25 Minuten lang mit Nährlösung ausgewaschen wurde. Dies war notwendig, da andernfalls das Auftreten der Tachyphylaxie gegenüber Angiotensin II die Reaktion der Gefäßstreifen sehr stark beeinträchtigt hätte. Der Einfluß der Tachyphylaxie konnte jedoch auch bei dem hier gewählten Vorgehen nicht völlig neutralisiert werden. Dies wirkte sich vor allem bei zunehmender Versuchsdauer aus. Die erzielten Präparatkontraktionen fielen dann geringer aus, als dies der Fall war, wenn die gleiche Konzentration ohne vorausgegangenen Kontakt mit Angiotensin II zugegeben worden war.

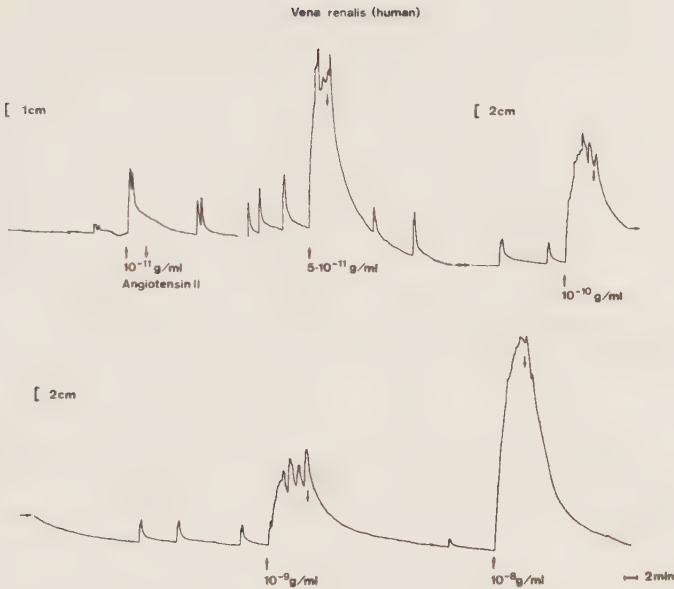


Abb. 10 Beispiel für die hohe Empfindlichkeit der menschlichen Nierenvene auf Angiotensin II.

Unabhängig davon, ob die Nierenvenen am Tag der Entnahme verwendet wurden oder über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt worden waren, wurden zwei verschiedene Reaktionsweisen bei gleichem Versuchsablauf beobachtet. In zwei der vierzehn Versuche wurde eine dosisabhängige Steigerung der Kontraktion erzielt; ein Beispiel hierfür ist in Abb. 9 wiedergegeben. Bei diesem Versuch zeigt sich auch, daß im Vergleich zur Reaktion am Anfang, die Reaktion auf die gleiche Dosis am Ende des Versuchs deutlich stärker ausfiel.

Dagegen war in der Mehrzahl der Versuche (zwölf von vierzehn) keine kontinuierliche Zunahme der Kontraktionsamplitude bei steigender Konzentration von Angiotensin II

Tab. 2b Die kontrahierende Wirkung von Angiotensin II (A II) auf die menschliche Nierenvene.

A II [g/ml]	x [%KCl]	<u>+s</u>	n
10^{-11}	5,5	5,1	12
5×10^{-11}	46,3	40,6	13
10^{-10}	98,7	42,9	14
10^{-9}	50,0	36,1	14
10^{-8}	80,1	51,1	14
10^{-7}	113,0	47,6	10

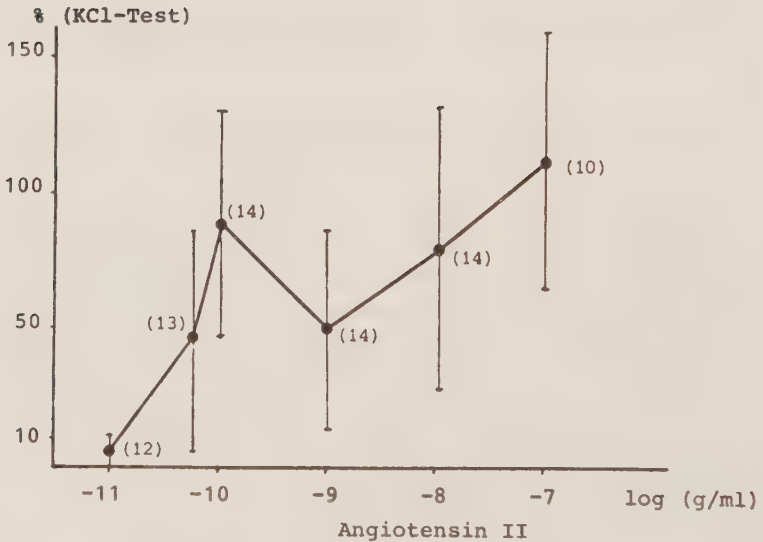


Fig. 3 Angiotensin II: Dosiswirkungskurve für die menschliche Nierenvene.

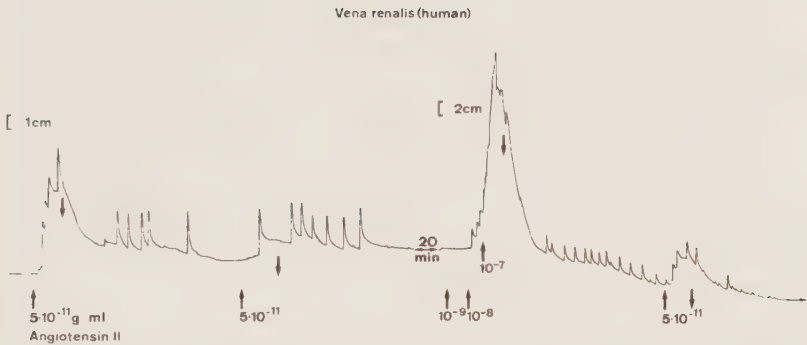


Abb. 11 Wechselwirkung zwischen niedrigen und hohen Angiotensin II Konzentrationen auf die menschlichen Nierenvene: Tachyphylaxie und Sensibilisierung.

zu beobachten. In Abb. 10 ist ein repräsentativer Versuch wiedergegeben, in dem die Reaktion auf 10^{-9} g/ml schwächer ausfiel, als die vorhergehenden Kontraktionen durch 5×10^{-11} und 10^{-10} g/ml. Erst bei 10^{-8} g/ml trat wieder eine stärkere Kontraktion als die vorangegangenen auf. Dieses Phänomen eines „Knicks“ in der Dosiswirkungskurve trat meist zwischen den Konzentrationen 10^{-10} und 10^{-9} g/ml auf; bei zwei Versuchen lag er zwischen 10^{-9} und 10^{-8} g/ml Angiotensin II. Dabei verhielten sich die Präparate vom gleichen Patienten in ihrer Reaktion auf Angiotensin II gleichartig.

Dies ist der Grund dafür, daß die aus den Versuchen erstellten Mittelwerte für die einzelnen Konzentrationen große Streuungen der Standardabweichungen aufwiesen (Tab. 2b). Hierfür sind vor allem interindividuelle Unterschiede der Präparate von verschiedenen Patienten verantwortlich. Daraus folgt die in der graphischen Darstellung (Fig. 3) für den Verlauf der Dosiswirkungskurve nicht statistisch signifikante Schulter, die aber in den Einzelversuchen in

der Überwiegenden Mehrzahl der Einzelversuche (zwölf von vierzehn) zu beobachten war.

Auf Grund der Tachyphylaxie wäre im Versuch der Abb. 9 bei der zweiten Gabe der Konzentration 5×10^{-11} g/ml eine geringere Reaktion zu erwarten, als am Anfang des Versuchs.

Bei wiederholter Gabe von 10^{-7} g/ml Angiotensin II ist ein Abnehmen der Kontraktionsamplitude zu beobachten. Ebenso war in Versuchen nach wiederholter Gabe kleiner Angiotensin II Konzentrationen (5×10^{-11} g/ml) keine deutliche Reaktion mehr erkennbar (Abb. 11). Auch die höhere Konzentration von 10^{-9} g/ml vermochte keine Kontraktion hervorzurufen, erst auf 10^{-7} g/ml reagierte der Gefäßstreifen wieder mit einer erkennbaren Verkürzung. Nach Auswaschen zeigte sich nun bei erneuter Gabe von 5×10^{-11} g/ml wieder eine Kontraktion (Abb. 11).

Diese Tachyphylaxie des Gefäßstreifens gegenüber geringeren Angiotensin II Konzentrationen (5×10^{-11} g/ml) durch zwischenzeitliche Gabe einer hohen Konzentration (10^{-7} g/ml) war in allen Versuchen (n=12) zu beobachten. Im gleichen Versuch konnte dies mehrmals hintereinander wiederholt werden. Es zeigte sich dabei aber insgesamt eine Abnahme der Reaktion sowohl auf die niedrige, wie auch auf die hohe Angiotensin II Gabe.

Saralasin (1-Sar, 8-Ala-Angiotensin II), ein Angiotensinantagonist, hemmte in der verwendeten Konzentration von 10^{-6} g/ml sowohl die Reaktion auf niedrige (5×10^{-11} g/ml) als auch auf hohe (10^{-7} g/ml) Angiotensin II Konzentrationen (4 Versuche). Nach Auswaschen von Saralasin^R reagierten die Präparate wieder in gleicher Weise wie zuvor auf Angiotensin II. Wurde die Reaktion auf 10^{-7} g/ml Angiotensin II durch Saralasin blockiert, und wurden danach beide Substanzen mit Nährlösung ausgewaschen, so führte die nachfolgende Gabe von Angiotensin II (5×10^{-11} g/ml) zu keiner Kontraktion (2 Versuche).

Um die Mitwirkung adrenerger Mechanismen an der Vermittlung der Reaktion der glatten Gefäßmuskulatur auf An-

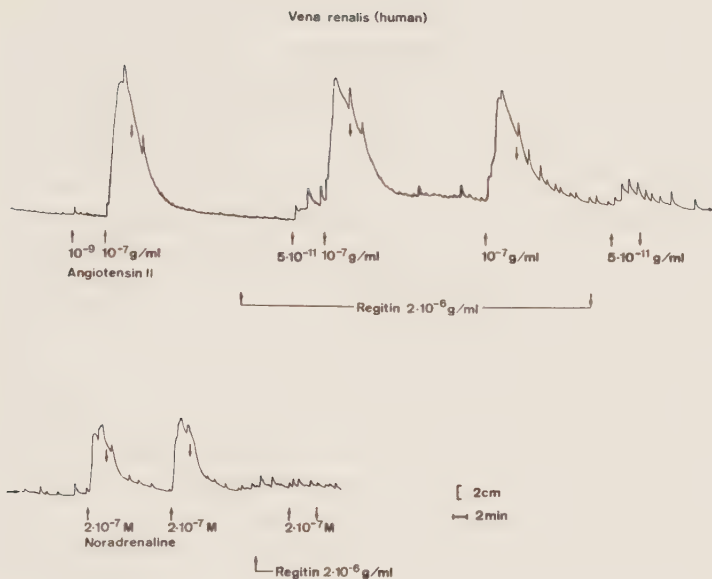


Abb. 12 Der Einfluß von Phentolamin (Regitin^R) auf die Wirkung von Angiotensin II bei der menschlichen Nierenvene; Unabhängigkeit der alpha-adrenergen und Angiotensin-Rezeptoren.

giotensin II zu untersuchen, wurden pharmakologische Hemmsubstanzen verwendet. Das alpha-sympatholytisch wirkende Phentolamin (Regitin^R) in einer Konzentration (2×10^{-7} g/ml), die die Reaktion des Venenpräparats auf Noradrenalin (3×10^{-7} mol/l) reversibel hemmte, beeinträchtigte die Beeinflussung der Tachyphylaxie für niedrige Angiotensin II Dosen durch zwischenzeitliche Gabe hoher Konzentrationen nicht (Abb. 12) (4 Versuche).

Desgleichen hatte das beta-sympatholytisch wirkende Propranolol (Dociton^R) in der Konzentration von 10^{-6} mol/l keinen Einfluß auf die Angiotensin II Wirkung (4 Versuche).

1.3. Vasopressin (= Antidiuretisches Hormon; ADH).

Bei sechzehn Nierenarterienpräparaten wurde die Empfindlichkeit gegenüber Vasopressin geprüft. In acht Fällen trat bei 0,1mU/ml oder bei noch niedrigeren Konzentrationen eine deutliche Kontraktion ein, bei den anderen Versuchen bei 1mU/ml. Bei 5mU/ml war eine annähernd maximal erzielbare Wirkung mit 73% des KCl-Tests erreicht. Abb. 13 zeigt, daß die Kontraktion nach dem Auswaschen nur langsam wieder zur Grundlinie zurückkehrte. In acht der sechzehn Versuche zeigten die Präparate zusätzliche, tonisch rhythmische Kontraktionen.

Im Versuch der Abb. 14 kontrahierte sich der Nierenarteriengefäßstreifen bereits bei einer Vasopressinkonzentration von 0,02mU/ml langsam nach einer Latenz von fünf Minuten, wobei während der Kontraktionszunahme zusätzliche rhythmische Kontraktionen auftraten. Nach einer halben Stunde hatte sich eine Erhöhung des Gefäßtonus mit zusätzlichen, spontanen Kontraktionen eingestellt; die Frequenz dieser tonischen Aktivität lag bei 10/Stunde. Die Zugabe des beta-Sympathikomimetikums Fenoterol (Partusisten^R) in steigender Konzentration (10^{-10} und 10^{-8} mol/l) führte zunächst zu keiner Veränderung der Vasopressinwir-

Tab. 3 Die kontrahierende Wirkung von Vasopressin (VP) auf die menschliche Nierenarterie.

VP [mU/ml]	x [%KCl]	<u>+s</u>	n
1	14,2	8,0	5
5	65,8	10,2	6
10	78,5	9,2	2



Abb. 13 Vasopressin-induzierte Dauerkontraktion und rhythmische Kontraktionen der menschlichen Nierenarterie.

kung auf das Präparat. Erst bei 10^{-6} mol/l Fenoterol trat initial eine weitere Zunahme des Gefäßtonus ein, der eine langsame Erschlaffung folgte. Währenddessen nahm die Amplitude der tonischen Kontraktionen ab, die Frequenz dagegen stieg erkennbar auf 15 Kontraktionen/Stunde an.

Bei zwanzig Nierenvenenpräparaten reagierten zehn Präparate auch bei der höchsten verwendeten Konzentration von 10 mU/ml nicht, vier erreichten eine Verkürzung um 15% des KCl-Tests bei dieser Dosis, sechs dagegen zeigten die erste erkennbare Reaktion bei 0,5 mU/ml und bei 10 mU/ml eine Reaktion von 50% des KCl-Tests. Es fiel auf, daß die nicht

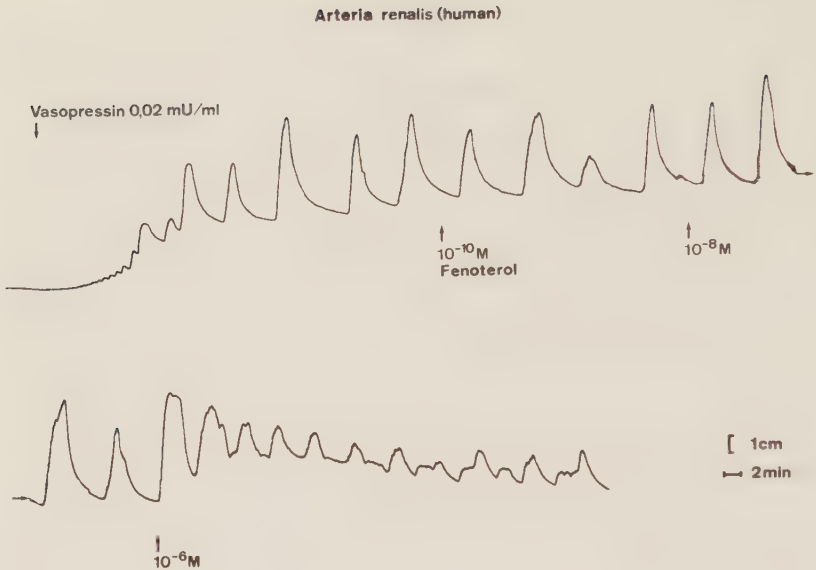


Abb. 14 Wirkung von Fenoterol auf die durch Vasopressin induzierten rhythmischen Kontraktionen der menschlichen Nierenarterie.

bzw. nur gering reagierenden Präparate (15% des KCl-Tests) von Männern entnommen waren, die besser reagierenden aber von weiblichen Patienten stammten. Hinsichtlich der Angiotensin II Wirkung zeigten sich an den gleichen Präparaten keine Unterschiede.

2.4. Prostaglandin E₁ und F_{2α}.

In vier Versuchen wurde die Empfindlichkeit der Nierenarterienpräparate gegenüber Prostaglandin F_{2α} untersucht. Eine erste Kontraktion trat ab 10⁻⁷ g/ml ein. Der Wert der Präparatverkürzung erreichte bei der höchsten

Tab. 4 Die Wirkung von Prostaglandin F₂alpha (PG) auf die menschlichen Nierengefäße, ausgedrückt in % des KCl-Tests.

Arteria renalis				Vena renalis			
PG	x	<u>+s</u>	n	PG	x	<u>+s</u>	n
[ng/ml]	[%KCl]			[ng/ml]	[%KCl]		
100	76,5	55,0	4	100	12,0	11,2	10
500	174,5	28,6	4	500	43,5	27,2	10
1000	186,4	36,1	4	1000	77,3	36,8	4

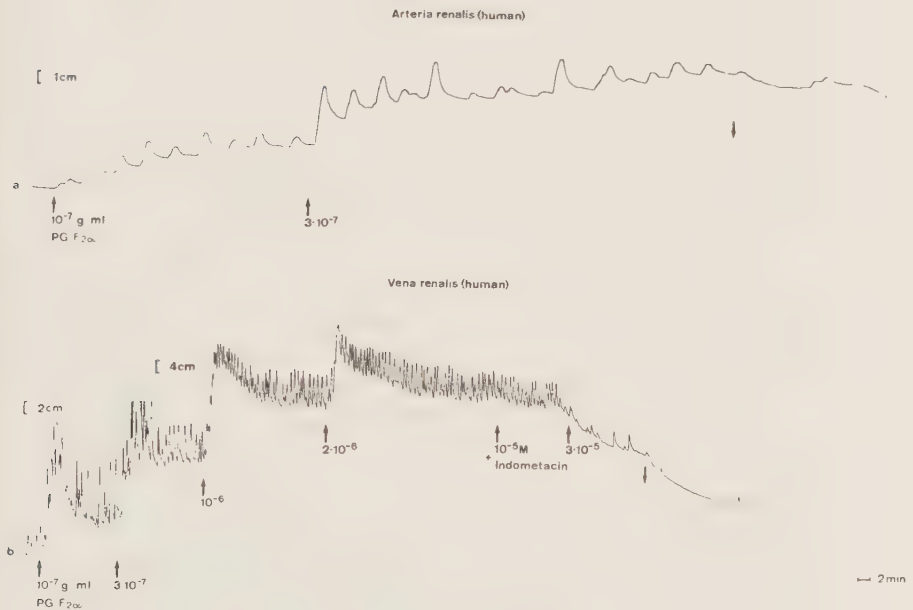


Abb. 15 Tonische (oben) und phasische (unten), rhythmische Kontraktionen durch Prostaglandin F₂alpha bei menschlichen Nierengefäßen.

verwendeten Konzentration von 10^{-6} g/ml 185% des KCl-Tests (Tab. 4). Wie in Abb. 15 oben gezeigt, trat zusätzlich zur konstanten Kontraktion eine rhythmisch tonische, mechanische Aktivität auf, die eine langsamere Kontraktionsfrequenz aufwies (etwa 10-15/Stunde) als die phasischen Spontankontraktionen der Nierenvenen (40-60/Stunde). Nach dem Auswaschen näherte sich das Präparat nur langsam wieder dem Ausgangstonus.

Die angegebenen Werte für die Kontraktion der Präparate (Tab. 4) beziehen sich jeweils auf die gleichbleibende Komponente der Verkürzung, während die zusätzliche rhythmische Aktivität dabei nicht berücksichtigt wurde.

Bei acht Nierenvenenpräparaten wurde mit 10^{-7} g/ml Prostaglandin $F_{2\alpha}$ eine Verkürzung des Gefäßstreifens erzielt. Vier der Präparate zeigten sofort nach Zugabe der Substanz eine initial stärkere Kontraktion mit einer geringeren, folgenden Dauerkontraktion. In zwei Versuchen reagierten die Gefäße bereits auf 2×10^{-8} g/ml mit einer kurzdauernden Kontraktion, ohne daß aber eine dauerhafte Verkürzung des Gefäßstreifen folgte. Abb. 15 zeigt ein Präparat mit initial höherer Kontraktion als der unter Prostaglandinwirkung anschließend gleichbleibend erhöhte Gefäßtonus. Die Zugabe von Indometacin (3×10^{-5} mol/l) führte zum Rückgang der Kontraktion und zur Abnahme der dem Präparat eigenen Spontanaktivität. Nach Auswaschen trat die Spontanaktivität nicht wieder auf.

Bei den in Abb. 16 wiedergegebenen Versuchen wird die unterschiedliche Reaktionsweise der Nierenvenenpräparate auf Prostaglandin $F_{2\alpha}$ deutlich. Entweder waren die Präparate stark spontanaktiv, bezogen auf die Kontraktionsamplituden, mit nur geringer Verkürzung nach Zugabe von Prostaglandin $F_{2\alpha}$, oder sie reagierten bei geringerer Eigenaktivität mit einer verhältnismäßig stärkeren Erhöhung des Gefäßtonus. In Abb. 16 trat in dem Versuch, der in der oberen Registrierung wiedergegeben ist, eine für dieses Spontanaktivitätsmuster typische Verstär-

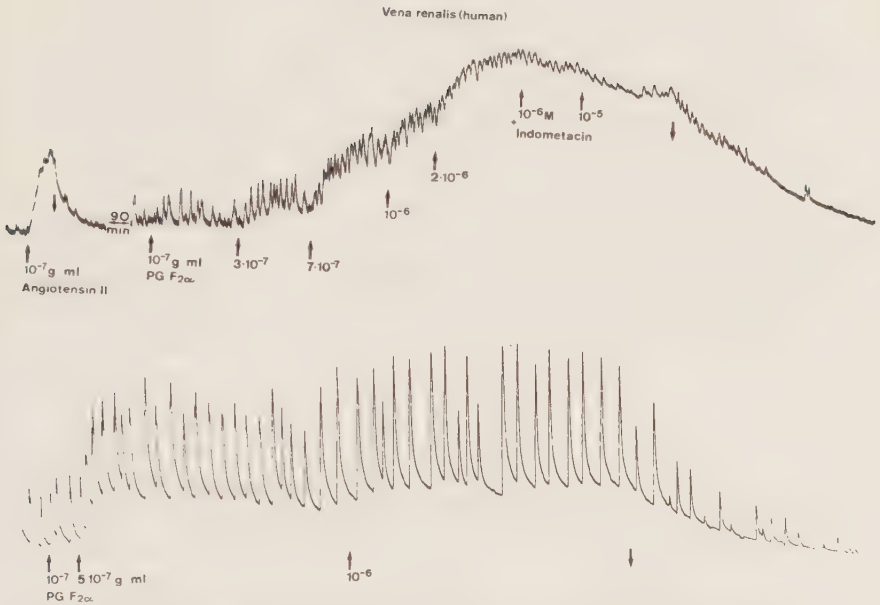


Abb. 16 Vorwiegend tonische (oben) und phasische (unten) Aktivitätsveränderungen bei menschlichen Nierenvenenpräparaten durch Prostaglandin $F_{2\alpha}$.

kung der Kontraktionsamplituden bei steigender Prostaglandin $F_{2\alpha}$ Zugabe auf.

Bei Arterien- und Venenpräparaten scheint die Empfindlichkeitsschwelle gegenüber Prostaglandin $F_{2\alpha}$ im Bereich von 10^{-7} g/ml zu liegen (Tab. 4).

Prostaglandin E_1 (PG E_1) (10^{-10} bis 10^{-6} g/ml) führte bei Präparaten der menschlichen Nierenarterie zu keiner erkennbaren Reaktion, während die Nierenvenenpräparate zwischen 10^{-10} und 10^{-8} g/ml mit einer Relaxation reagierten, die mit Erhöhung der Prostaglandin E_1 Kon-

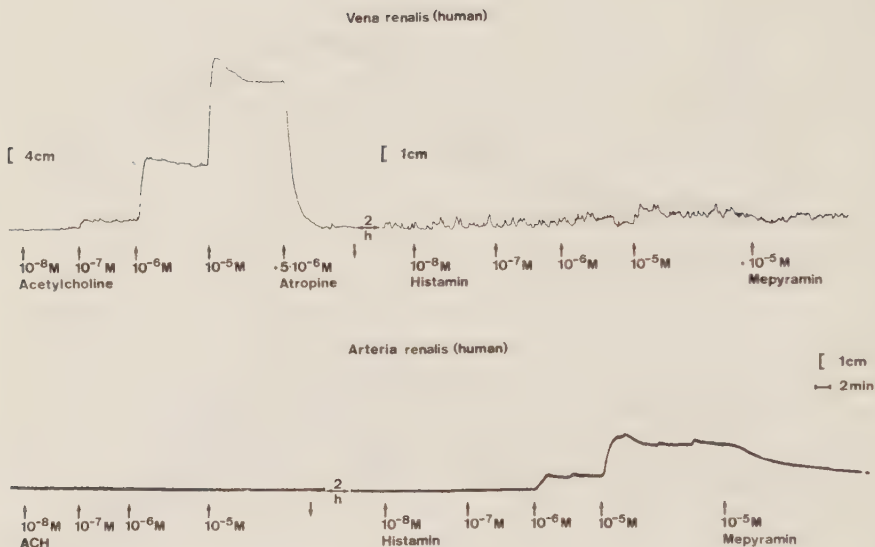


Abb. 17 Wirkung von Acetylcholin und Histamin, sowie ihrer spezifischen Blocker auf menschliche Nierengefäße.

zentration auf 10⁻⁶g/ml zunahm (jeweils 4 Versuche). Nach Auswaschen mit Nährlösung verkürzten sich die Gefäßstreifen wieder und erreichten die Ausgangslänge vom Versuchsbeginn (Abb. 18).

1.5. Acetylcholin und Atropin (6 Versuche).

Acetylcholin (ACH) wurde in Konzentrationen von 10⁻⁹ bis 10⁻⁵mol/l verwendet. Es führte bei Präparaten der menschlichen Nierenarterie (2 Versuche) zu keiner erkennbaren Reaktion.

Die Nierenvenengefäßstreifen reagierten dagegen in vier Versuchen mit einer dauerhaften Kontraktion nach Zugabe von Acetylcholin (ab 10^{-7} mol/l). Bei Erhöhung der Konzentration trat auch eine Zunahme der Kontraktion auf (Abb. 17). Nach Zugabe der höchsten Konzentration von Acetylcholin (10^{-5} mol/l) wurde abgewartet, bis die dadurch ausgelöste Kontraktion des Gefäßstreifens einen gleichbleibenden Wert erreicht hatte, der in den einzelnen Versuchen zwischen 157% und 306% des KCl-Tests lag. Dann wurde Atropin (5×10^{-6} mol/l), ein Acetylcholinrezeptorblocker, zugegeben. Dies führte zu einem sofortigen Rückgang der Kontraktion bis auf die Ausgangslänge des Präparats vor der Acetylcholinzugabe.

1.6. Histamin und Mepyramin (6 Versuche).

Nur bei Präparaten der menschlichen Nierenarterie, nicht aber bei der Nierenvene, führte Histamin im verwendeten Konzentrationsbereich von 10^{-9} bis 10^{-5} mol/l zu einer Reaktion.

Die Gefäßstreifen von Nierenarterien wurden durch Konzentrationen ab 10^{-7} mol/l kontrahiert. In zwei von drei Versuchen traten zusätzlich zu einer konstanten Präparatverkürzung noch rhythmische Kontraktionen mit einer Frequenz von 15/Stunde auf (Abb. 17). Nach Erreichen eines konstanten Kontraktionswertes bei der höchsten verwendeten Histaminkonzentration (10^{-5} mol/l) wurde der Histaminantagonist Mepyramin (10^{-5} mol/l) zugegeben, der die H_1 -Rezeptoren für Histamin, wie sie in der glatten Muskulatur zu finden sind, blockiert. Mepyramin führte zu einem Rückgang der durch Histamin hervorgerufenen Kontraktion.

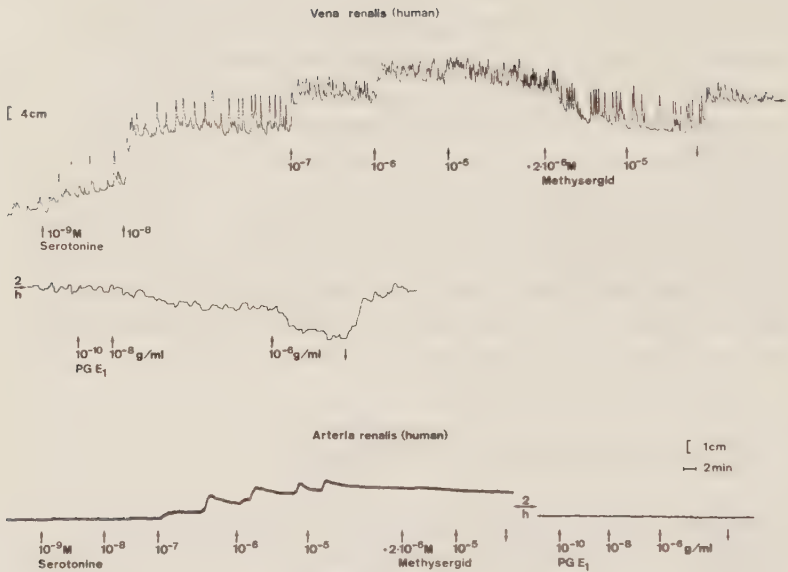


Abb. 18 Wirkung von Serotonin, Methysergid und Prostaglandin E₁ auf menschliche Nierengefäße.

1.7. Serotonin und Methysergid (6 Versuche).

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) führte bei Nierenarterien- und -venengefäßstreifen zu einer Präparatverkürzung. Bei Konzentrationen ab 10^{-7} mol/l verkürzten sich die Arterienpräparate. In zwei von drei Versuchen traten neben einer konstanten Verkürzung noch zusätzliche, rhythmische Kontraktionen mit einer Frequenz von etwa 10/Stunde auf. Bei Erhöhung der Konzentration bis auf 10^{-5} mol/l wurde eine weitere Kontraktionszunahme beobachtet, während gleichzeitig die rhythmische Aktivität verschwand. Der in Abb. 18 wiedergegebene Versuch zeigt ein Arterienpräparat,

das bei 10^{-5} mol/l Serotonin eine Kontraktion von 70% des KCl-Tests erreichte. Methysergid (10^{-5} mol/l), ein Serotoninantagonist, zeigte keine eindeutige Wirkung auf das mit Serotonin kontrahierte Präparat.

Die menschlichen Nierenvenenpräparate reagierten bereits ab Konzentrationen von 10^{-9} mol/l mit einer Verkürzung. Bei Erhöhung der Serotoninkonzentration (10^{-9} bis 10^{-5} mol/l) schien bei der höchsten Konzentration eine annähernd maximale Kontraktion erreicht zu sein (Abb. 18). In den drei Versuchen schwankte der Wert der Kontraktion bei 10^{-5} mol/l Serotonin zwischen 90% und 300% des KCl-Tests. In einem der drei Versuche, der in Abb. 18 wiedergegeben ist, traten unter Serotoninzugabe neben einer gleichmäßigen Erhöhung des Gefäßtonus zusätzliche, phasische Kontraktionen auf, wie sie bei spontanaktiven Venenpräparaten typischerweise beobachtet wurden. Bei steigender Konzentration war eine Zunahme der Kontraktionsfrequenz zu erkennen, während gleichzeitig die Amplitude der phasischen Kontraktionen zugunsten des erhöhten Präparate-tonus abnahm.

Die Zugabe von Methysergid (4×10^{-6} mol/l) führte zu einem Rückgang der Präparatverkürzung, und die Frequenz der phasischen Aktivität schien ebenfalls wieder geringer zu werden. Die Amplitude der phasischen Kontraktionen nahm dagegen wieder zu. Das Auswaschen mit Nährlösung hob die Spontankontraktionen auf, und es wurde wieder ein unregelmäßiges Kontraktionsmuster wie zu Anfang des Versuchs erkennbar (Abb. 18).

1.8. Cyclische Nukleotide (4 Versuche; o. Abb.).

Die cyclischen Nukleotidderivate 8-Br-cyclo-Guanosinmonophosphat (8-Br-c-GMP) und dibutyryl-cyclo-Adenosinmonophosphat (dbcAMP) wurden der Superfusionslösung nicht vorbehandelter Gefäßstreifen von menschlichen Nierenarterien und -venen in Konzentrationen von 10^{-6} bis 10^{-4} mol/l zugesetzt. Sowohl 8-Br-c-GMP als auch dbcAMP führten bei Konzentrationen ab 10^{-5} mol/l zu einer Erschlaffung der Gefäßstreifen. Durch Auswaschen mit Nährlösung ohne Zusatz war diese Erschlaffung nicht aufhebbar, die Präparate blieben aber gegenüber der nachfolgenden Zugabe vasoaktiver Substanzen weiterhin empfindlich.

In einem Versuch wurde bei einem Nierenarterienpräparat mit Vasopressin (0,1mU/ml) eine Präparatverkürzung mit zusätzlichen, tonischen Kontraktionen (Frequenz 15/Stunde) erzeugt und anschließend 8-Br-c-GMP in steigenden Konzentrationen (10^{-6} bis 10^{-4} mol/l) zugesetzt. Bei 10^{-4} mol/l war ein Rückgang des durch Vasopressin erhöhten Gefäßtonus um ein Drittel festzustellen, ohne daß Amplitude oder Frequenz der tonischen Kontraktionen beeinflusst wurden.

2. Einfluß der ionalen Konzentration in der physiologischen Lösung auf Gefäßtonus und mechanische Aktivität isolierter, menschlicher Nierengefäße.

2.1. Natriumchlorid (6 Versuche).

Die Gesamtkonzentration an Natriumionen in der Nährlösung setzte sich aus den Ionenkonzentrationen in NaCl (119mmol/l) und in NaHCO_3 (14,9mmol/l) zusammen. Da NaHCO_3 als Bestandteil des wichtigsten Puffersystems in der Nährlösung für die Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden pH-Werts (7,3 bis 7,4) nicht ersetzt werden sollte, wurden Veränderungen der Natriumionenkonzentration durch Veränderung des Gehalts an NaCl vorgenommen.

Es wurden für die im folgenden beschriebenen Versuche neben der Standardnährlösung (119mmol/l NaCl) Lösungen mit erniedrigtem (60mmol/l) NaCl-Gehalt und ohne NaCl verwendet. Zur Aufrechterhaltung eines unveränderten osmotischen Druckes (280 mosmol/l) in der Nährlösung wurde der verminderte Gehalt an NaCl-Ionen durch Zugabe entsprechender Mengen an Saccharose ausgeglichen. Mit einem Osmometer wurde der osmotische Druck der Nährlösung kontrolliert.

Außerdem wurde eine Lösung mit erhöhtem NaCl-Gehalt (179mmol/l) hergestellt, deren Osmolalität durch die zusätzlichen NaCl-Ionen auf 400mosmol/l erhöht war.

Abb. 19 gibt einen Versuch mit einem Nierenvenenpräparat wieder. Bei normaler NaCl-Konzentration (119mmol/l) waren etwa eine Stunde nach Anbringen des Gefäßstreifens in der Versuchsanordnung spontane, phasische Kontraktionen aufgetreten. Der Ersatz der Standardnährlösung durch die Lösung mit vermindertem NaCl-Gehalt (60mmol/l) führte zu einer sofortigen Kontraktion, die nach fünf Minuten ihr Maximum erreicht hatte und auf einen, im Vergleich zum Verhalten in der Standardlösung geringfügig verminderten Grundtonus zurückging. Eine Spontanaktivität war nur im

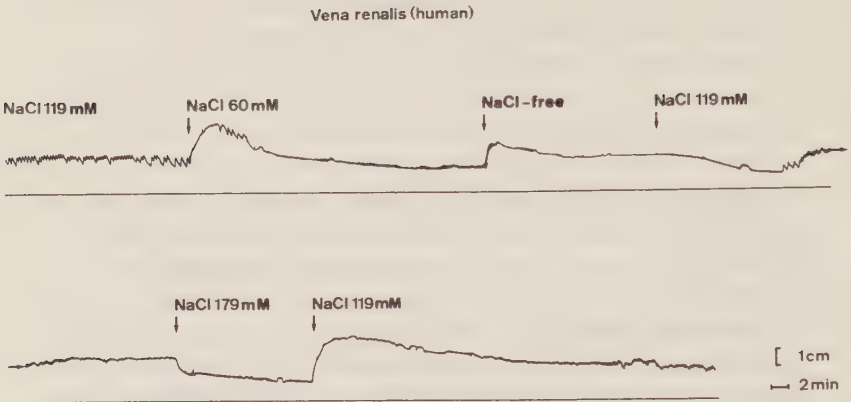


Abb. 19 Einfluß der veränderten Natriumchloridkonzentration auf Spontanaktivität und Gefäßtonus eines isolierten menschlichen Nierenvenengefäßstreifens.

absteigenden Schenkel der Kontraktion zu beobachten, während sie danach sistierte.

Das Einwaschen der NaCl-freien Lösung führte zu einer erneuten Kontraktion, die innerhalb von einer Minute ihr Maximum erreichte. Danach ging sie wieder auf einen, nun aber im Vergleich zum bisherigen Versuchsverlauf erhöhten Basistonus zurück. Spontane Kontraktionen traten nicht auf.

Wurde nun wieder die Standardnährlösung gegeben, erschlaffte der Gefäßstreifen zunächst, um sich nach zwölf Minuten wieder zu verkürzen. Zu Beginn dieser langsamen Kontraktion trat eine phasische Spontanaktivität auf, deren Kontraktionsamplitude aber im Verlauf der Erhöhung des Gefäßbasistonus wieder abnahm, und schließlich verschwand diese mechanische Aktivität wieder. Wie aus Abb. 19 ersichtlich, lag der am Ende dieser Reaktion erreichte Gefäßtonus geringfügig über dem am Anfang des Versuchs.

Das Ersetzen der Nährlösung durch die NaCl-reiche Lösung (179mmol/l) führte zu einer raschen Erschlaffung des Präparats. Spontane Kontraktionen traten nicht auf. Erneuter Wechsel der Lösung und Gabe der Standardnährlösung (119mmol/l) bewirkte eine Kontraktion, die innerhalb von zwei Minuten ihr Maximum erreichte. Allmählich ging diese Kontraktion zurück auf einen Gefäßtonus, der niedriger war als der zu Beginn des Versuchs. Gleichzeitig traten kleine, rhythmische Kontraktionen auf, die nach einer halben Stunde wieder jenen vor Versuchsbeginn glichen.

Bei Venenpräparaten, die keine phasische Spontanaktivität zeigten, war ein unterschiedliches Verhalten des Gefäßtonus auf die Änderung der NaCl-Konzentration zu beobachten (ohne Abb.). Die Verringerung der NaCl-Konzentration auf 60mmol/l führte zu einer Kontraktion, die innerhalb von zehn Minuten auf die Hälfte ihrer Maximalamplitude zurückging. Der Gefäßtonus blieb gleichbleibend erhöht. Die Gabe der NaCl-freien Lösung führte zu einer weiteren Kontraktion, die in Verlauf und Amplitude der glich, die beim Wechsel von der Standardlösung zur NaCl-armen Lösung (60mmol/l) aufgetreten war. Allerdings erfolgte nach Erreichen der Kontraktionsamplitude nun kein Rückgang auf ein niedrigeres Niveau, sondern der Gefäßtonus blieb erhöht. Das Einwaschen der Standardnährlösung führte nach geringer initialer Verkürzung zu einer Erschlaffung des Gefäßstreifens bis zum Wiedererreichen des Gefäßtonus vom Versuchsbeginn. Die Erschlaffung erfolgte in einem Zeitraum von einer Stunde, wobei während der ersten fünfzehn Minuten spontane, phasische Kontraktionen aufgetreten waren.

Die Zugabe der NaCl-reichen Lösung (179mmol/l) führte zu einer langsamen Präparatverkürzung, die nach fünf Minuten einen gleichbleibenden Wert erreichte. Die Erhöhung des Gefäßtonus betrug etwa ein Drittel der Tonusveränderung, wie sie beim Wechsel von der Standard- zur NaCl-armen Lösung zu beobachten gewesen war. Die Tonuserhöhung

ging nach Einwaschen der Standardlösung wieder rasch auf den Ausgangswert zurück. Spontane, phasische Kontraktionen traten dabei nicht auf.

Während eines gleichartigen Versuchsablaufs wurden bei einem Nierenarterienpräparat durch Noradrenalin (10^{-6} mol/l) Testkontraktionen ausgelöst. Die Reaktion auf Noradrenalin in NaCl-freier Lösung erfolgte langsamer als in Standardlösung und nach vier Minuten war das Kontraktionsmaximum erreicht, welches bei 30% der Kontraktion in Standardlösung lag. In NaCl-reicher Lösung war keine Reaktion nach Zugabe von Noradrenalin zu erkennen (ohne Abb.).

2.2. Calciumchlorid (6 Versuche).

Die Standardnährlösung enthielt 2,1 mmol/l CaCl_2 . Für die folgenden Versuche wurden Lösungen mit vermindertem (50%, 10% und 0%) und erhöhtem (500%) CaCl_2 -Gehalt hergestellt, wobei kein Ausgleich der Osmolalitätsveränderung durchgeführt wurde, da diese beim geringen Anteil des CaCl_2 an der Gesamtionenkonzentration der Nährlösung nur sehr gering ausfiel.

Abb. 20 zeigt in der unteren Registrierung ein spontan aktives Präparat einer menschlichen Nierenvene. Ersetzen der Normallösung durch eine CaCl_2 -freie Lösung führte zu einer langsamen Erschlaffung des Präparats. Die Frequenz der spontanen, phasischen Kontraktionen nahm dabei zunächst zu, die Amplitude nahm ab, und schließlich verschwand die Spontanaktivität völlig. Ersetzen der CaCl_2 -freien Lösung durch Lösungen mit steigendem CaCl_2 -Gehalt vermochte die Erschlaffungsreaktion zu beenden, und bei 1,1 mmol/l CaCl_2 trat wieder eine allmähliche Erhöhung des Gefäßtonus auf. Doch der Ausgangstonus vor Versuchsbeginn wurde auch bei Verwenden der Standardnährlösung (2,1 mmol/l) nicht erreicht. Eine Lösung mit erhöhter CaCl_2 -Konzentration (10,5 mmol/l) führte zu einer wei-

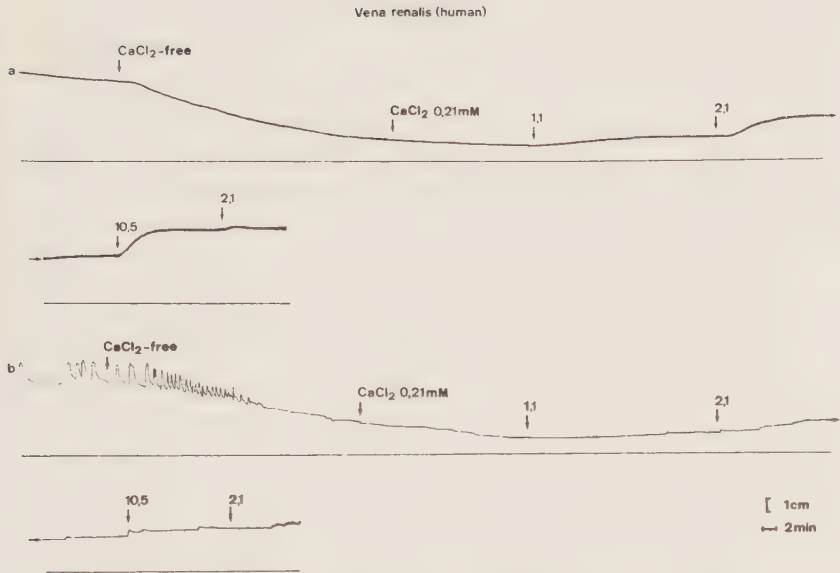


Abb. 20 Einfluß der veränderten Calciumchlorid-Konzentration auf spontane Aktivität und Gefäßtonus isolierter menschlicher Nierenvenengefäßstreifen.

teren, geringen Verkürzung des Präparats. Wurde schließlich abermals die Standardnährlösung eingewaschen, trat keine weitere Reaktion auf. Während des Versuchs traten die spontanen, rhythmischen Kontraktionen vom Versuchsanfang nicht mehr auf.

In der oberen Registrierung von Abb. 20 ist der Versuch mit einem Nierenvenenpräparat wiedergegeben, das während der Adaptationsphase hohe, phasische Kontraktionen gezeigt hatte (nicht in der Abb.), die aber nach fünfzehn Minuten verschwunden und nicht wieder aufgetreten waren. Eine CaCl₂-freie Lösung führte zu einer Erschlaffung des Präparats. In gleicher Weise, wie für die untere Registrierung in Abb. 20 beschrieben, führten die Lösungen mit

Arteria renalis (human)

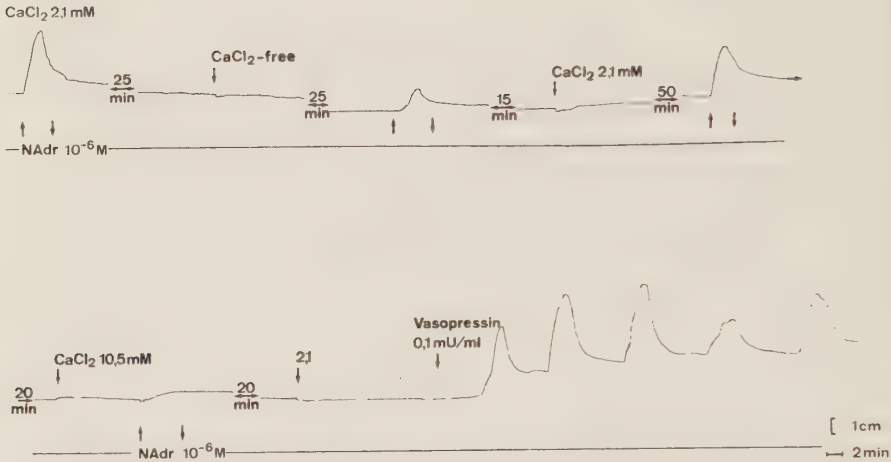


Abb. 21 Einfluß der veränderten Calciumchlorid-Konzentration auf den Gefäßtonus und den Noradrenalintest bei einem isolierten, menschlichen Nierenarteriengefäßstreifen; am Versuchsende nachweisbare, hohe Empfindlichkeit gegenüber Vasopressin mit rhythmischen Kontraktionen.

zunehmender CaCl_2 -Konzentration wieder zu einer Präparatverkürzung, die aber nicht den Wert zu Beginn des Versuchs erreichte. Die Lösung mit 10,5 mmol/l CaCl_2 führte zu einer weiteren Erhöhung des Gefäßtonus, und auch das Ersetzen dieser Lösung durch die Standardnährlösung hatte eine weitere Verkürzung zur Folge. Damit wurde annähernd wieder der Gefäßtonus vom Versuchsbeginn erreicht.

In Abb. 21 ist ein Versuch mit einem menschlichen Nierenarteriengefäßstreifen wiedergegeben, bei dem Testkontraktionen mit Noradrenalin (10^{-6} mol/l) bei verschiedenen hoher CaCl_2 -Konzentration in der Nährlösung durchgeführt wurden. Die CaCl_2 -freie Lösung führte zu einer geringen

Abnahme des Gefäßtonus. Die Noradrenalintestkontraktion erreichte in dieser Lösung etwa ein Drittel der Amplitude in Standardnährlösung. Der Kontraktionsverlauf zeichnete sich in CaCl_2 -freier Lösung durch einen langsameren Anstieg zum Kontraktionsmaximum im Vergleich zur Kontraktion in Standardnährlösung aus.

Wurde die CaCl_2 -freie Lösung durch die Standardlösung ersetzt, stieg der Gefäßtonus wieder auf den Wert vom Versuchsbeginn an und der Noradrenalintest erreichte wieder annähernd den gleichen Wert wie am Versuchsanfang. Die Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration auf $10,5\text{mmol/l}$ bewirkte keine erkennbare Änderung des Gefäßtonus. Die Gabe von Noradrenalin (10^{-6}mol/l) führte zu einer langsamen Kontraktion, die 15% der Reaktion in Standardnährlösung erreichte.

In einem Versuch mit einem Nierenarterienpräparat hatte die zuvor durchgeführte Veränderung der CaCl_2 -Konzentration in der Nährlösung keine Änderung des Präparattonus bewirkt, obwohl es sich auf Zugabe von Vasopressin ($0,1\text{mU/ml}$) kontrahierte und rhythmische Kontraktionen zeigte (Abb. 21).

2.3. Kaliumchlorid (6 Versuche).

Der Gesamtgehalt der Nährlösung an Kaliumionen setzte sich aus KCl ($4,7\text{mmol/l}$) und KH_2PO_4 ($1,2\text{mmol/l}$) zusammen. In vier Versuchen wurde die KCl -Konzentration der Nährlösung durch Zugabe entsprechender Mengen 10%iger KCl -Stammlösung auf das doppelte, vierfache, sechs- und elfache der Ausgangskonzentration in der Nährlösung erhöht. Wie in Abb. 22 an je einem Versuchsbeispiel eines Nierenarterien- und -venenstreifens gezeigt, führte die Vervierfachung der KCl -Konzentration ($18,4\text{mmol/l}$) zu einer Verkürzung des Gefäßstreifens, die beim Venenpräparat bereits ein Drittel der späteren Maximalreaktion (bei

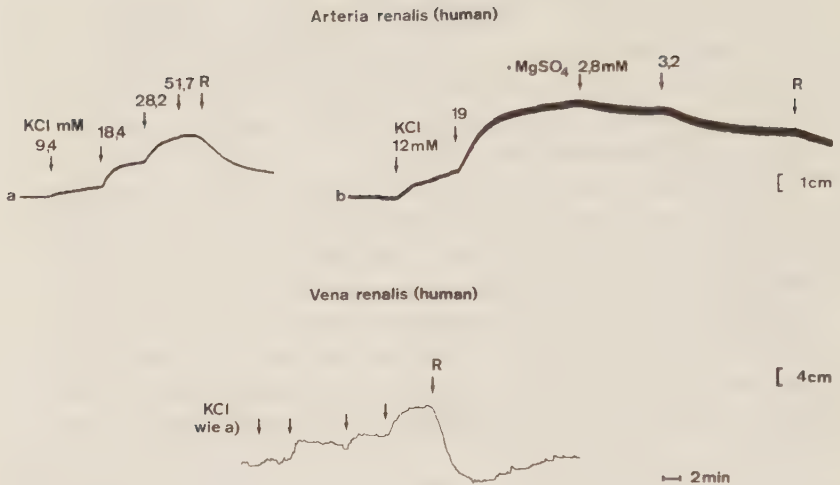


Abb. 22 Wirkung von Kaliumchlorid und Magnesiumsulfat auf isolierte, menschliche Nierengefäßstreifen. Zum Zeitpunkt "R" wurde mit Nährlösung ausgewaschen

51,7mmol/l KCl) ausmachte, beim Arterienpräparat nur etwa 15% der Maximalreaktion. Die Erhöhung der KCl-Konzentration auf 28,2mmol/l führte zu einer weiteren Verkürzung, wobei sich das Arterienpräparat relativ stärker verkürzte als das Venenpräparat, und beide nun etwa die Hälfte der Maximalreaktion erreicht hatten. Die Kontraktion bei der höchsten KCl-Konzentration (51,7mmol/l) entsprach einer Verkürzung des Venenpräparats um 54%, bezogen auf die Gesamtlänge des Gefäßstreifens. Der Gefäßstreifen der Nierenarterie verkürzte sich unter den gleichen Bedingungen um 15% der Präparatlänge. Bei den wiedergegebenen Originalregistrierungen in Abb. 22 ist dabei zu berücksichtigen, daß die Reaktion des Arterienpräparats im Vergleich zum Venenpräparat vierfach verstärkt wiedergegeben ist.

2.4. Magnesiumsulfat (2 Versuche).

In zwei Versuchen wurde zunächst ein Nierenarterienpräparat mit KCl (19mmol/l) kontrahiert. In die Superfusionslösung des kontrahierten Gefäßstreifen wurde, zusätzlich zur erhöhten KCl-Konzentration, MgSO_4 aus einer 10%igen Stammlösung zugegeben, um die Konzentration des MgSO_4 von 2,4 auf 3,4 und schließlich auf 4,4mmol/l zu erhöhen (Abb. 22). Die Folge war ein Rückgang der durch KCl bewirkten Kontraktion um etwa 30%. Nach Ersetzen der Lösung mit Standardnährlösung wurde die Kontraktion vollständig aufgehoben.

3. Reaktion isolierter Gefäßstreifenpräparate von Ratte (Aorta thoracica) und Kaninchen (Aorta thoracica und Arteria renalis).

3.1. Noradrenalin.

An vier Gefäßstreifen der Nierenarterie vom Kaninchen bewirkte Noradrenalin ab einer Konzentration von 3×10^{-10} mol/l untersucht. Bei 10^{-9} mol/l trat die erste Kontraktion auf, und bei 10^{-6} mol/l waren 228% des KCl-Tests (=100%) erreicht (Tab. 5).

An sechs Gefäßstreifen der Kaninchenaorta (drei verschiedene Tiere) löste Noradrenalin erstmals bei einer Konzentration von 10^{-9} mol/l eine Kontraktion aus. Bei steigenden Konzentrationen trat im Bereich zwischen 10^{-8} und 3×10^{-8} mol/l ein rascher Anstieg der Präparatverkürzung auf. Die höchste verwendete Konzentration von Noradrenalin (10^{-6} mol/l) verkürzte das Präparats um 266,7% des KCl-Tests (Tab. 5).

An Gefäßstreifen der Rattenaorta (12 Versuche) führte die Zugabe steigender Konzentrationen von Noradrenalin ab 3×10^{-10} mol/l zu einer ersten Kontraktion, die sich bei 10^{-6} mol/l einem Maximum (220% der KCl-Vergleichsreaktion) näherte (Tab. 5). Die erzielte Kontraktion erreichte einen konstant bleibenden Wert und ließ sich durch Auswaschen mit Nährlösung wieder vollständig auf die Ausgangslänge vor der Zugabe zurückführen.

Tab. 5 Die Wirkung von Noradrenalin auf die isolierten Gefäßpräparate von Rattenaorta (AoR), Aorta (AoK) und A. renalis (ArK) des Kaninchen, ausgedrückt in % des KCl-Tests (KCl-Test=100%).

	10^{-9} [mol/l]			10^{-8} [mol/l]		
	AoR	AoK	ArK	AoR	AoK	ArK
x[%KCl]	31,0	21,0	3,3	162,2	55,5	60,6
$\pm$ s	17,7	14,0	3,0	28,9	21,8	37,4
n	12	6	4	12	6	4

	10^{-7} [mol/l]			10^{-6} [mol/l]		
	AoR	AoK	ArK	AoR	AoK	ArK
x[%KCl]	193,6	180,2	143,9	220,1	266,7	228,0
$\pm$ s	22,7	53,9	33,8	17,8	82,4	66,0
n	12	6	4	12	6	4

3.2. Angiotensin II.

In vier Versuchen mit Gefäßstreifen der Nierenarterie vom Kaninchen bewirkte Angiotensin II bei Konzentrationen ab 10^{-9} g/ml eine Präparatverkürzung. Bei 10^{-7} g/ml schien sich die Reaktion einem Maximalwert zu nähern (Tab. 6). Nach Auswaschen für 25 Minuten mit Nährlösung und abermaliger Gabe von Angiotensin II (10^{-7} g/ml) wurde annähernd der gleiche Wert (107,8% des KCl-Tests) wie bei der vorhergehenden Kontraktion (119,2% des KCl-Tests) erreicht. Auch bei einer dritten Zugabe war kein Auftreten einer Tachyphylaxie zu beobachten.

In acht Versuchen mit Gefäßstreifen der Kaninchenaorta trat eine zunehmende Kontraktion durch steigende Konzentrationen von Angiotensin II auf. Im Bereich zwischen 10^{-10} und 10^{-9} g/ml waren erstmals Reaktionen der Präparate erkennbar, und zwischen 10^{-9} und 10^{-8} g/ml die stärksten Kontraktionszunahmen zu beobachten (Tab. 6).

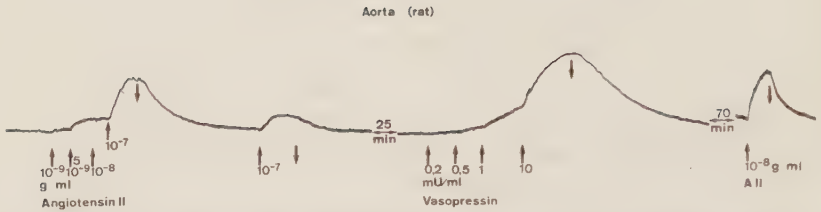


Abb. 23 Kontrahierender Effekt von Angiotensin II und Vasopressin auf einen isolierten Gefäßstreifen der Rattenaorta.

An isolierten Gefäßstreifen der Rattenaorta tritt bei langdauernder oder wiederholter Gabe von Angiotensin II Tachyphylaxie auf, d.h. das Präparat wird zunehmend unempfindlich gegenüber Angiotensin II. Dies beeinflusst bei kumulativer Zugabe steigender Konzentrationen die Kontraktionsamplitude der Präparate, wie dies der Versuch der Abb. 23 zeigt, bei dem 10^{-9} g/ml und 5×10^{-9} g/ml deutliche Kontraktionen hervorriefen. Die Erhöhung der Konzentration auf 10^{-8} g/ml führte dagegen zu keiner weiteren Kontraktionszunahme. Erst die Gabe von 10^{-7} g/ml war dazu wieder in der Lage. Nach Auswaschen mit Nährlösung über zwanzig Minuten hatte das Präparat wieder die Ausgangslänge erreicht, und es wurde abermals Angiotensin II in der zuletzt gegebenen Konzentration (10^{-7} g/ml) zugegeben. Diesmal erreichte die Kontraktion nurmehr etwa 25% der Erstreaktion.

Bei kumulativer Konzentrationserhöhung wurde bei einer Konzentration von 10^{-7} g/ml eine Kontraktion von $92,5 \pm 24,7\%$ des KCl-Tests (n=10) erzielt (Tab. 6). Wurde dagegen die gleiche Angiotensin II Konzentration (10^{-7} g/ml) zu einem bisher noch nicht mit Angiotensin II kontrahierten Präparat zugegeben, so erreichte die Kontraktion einen Wert von $132,5 \pm 14,8\%$ des KCl-Tests (n=12).

Tab. 6 Die Wirkung von Angiotensin II auf die isolierten Gefäßpräparate von Rattenaorta (AoR), Aorta (AoK) und A. renalis (ArK) des Kaninchen, ausgedrückt in % des KCl-Tests (KCl-Test=100%).

	10 ⁻⁹ g/ml			10 ⁻⁸ g/ml			10 ⁻⁷ g/ml		
	AoR	AoK	ArK	AoR	AoK	ArK	AoR	AoK	ArK
x[%KCl]	6,4	4,9	16,5	35,0	123,3	89,0	92,5	179,8	119,2
<u>+s</u>	7,6	4,9	10,7	31,2	43,6	12,7	24,7	57,8	27,4
n	10	8	4	10	8	4	10	8	4

3.3. Vasopressin.

Die Arteria renalis des Kaninchen (4 Versuche) reagierte bei 0,5mU/ml Vasopressin mit einer ersten erkennbaren Präparatverkürzung und erreichte bei der höchsten verwendeten Konzentration von 5mU/ml $21,7 \pm 6,2\%$ des KCl-Tests (n=4).

Im Gegensatz zur Nierenarterie wurde in acht Versuchen mit Aortenstreifen des Kaninchens keine Reaktion auf Vasopressin (0,5 bis 10mU/ml) beobachtet.

Gefäßstreifen der Rattenaorta entwickelten gegenüber Vasopressin bei wiederholter Gabe eine Tachyphylaxie: Bei einer Wiederholung der Reaktion auf die höchste verwendete Konzentration (10mU/ml) im Abstand von 25 Minuten wurden nur etwa 80% des Werts der ersten Kontraktion erreicht. Eine kumulative Steigerung der Vasopressinkonzentration in der Nährlösung führte zu einer zunehmenden Kontraktion. Wie in der Originalregistrierung in Abb. 23 zu erkennen, lag die Schwelle der Empfindlichkeit zwischen 0,2 und 0,5 mU/ml; bei der höchsten Konzentration (10mU/ml) wurden $166,0 \pm 24,7\%$ des KCl-Tests (n=12) erzielt.

Aorta (rat)

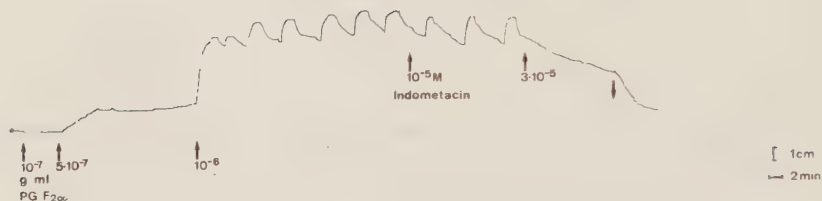


Abb. 24 Induktion von rhythmischen tonischen Kontraktionen durch Prostaglandin $F_{2\alpha}$ bei einem isolierten Gefäßstreifen der Rattenäorta; hemmender Effekt von Indometacin.

3.4. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$).

In vier Versuchen reagierten die Nierenarterien vom Kaninchen ab einer Konzentration von 10^{-7} g/ml PG $F_{2\alpha}$ mit einer Kontraktion. Es wurden auch bei Zugabe höherer Konzentrationen keine rhythmischen Kontraktionen beobachtet, wie sie für die Rattenaorta (s. unten) beschrieben sind. Die höchste verwendete Konzentration (10^{-6} g/ml) bewirkte eine Kontraktion um 139,6% des KCl-Tests (Tab. 7).

Die Aorta des Kaninchens zeigte ein gleichartiges Verhalten gegenüber Prostaglandin $F_{2\alpha}$ wie die Nierenarterie des gleichen Tieres, ohne Auftreten rhythmischer Kontraktionen (Tab. 7).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ führte bei der Rattenaorta bei Konzentrationen über 10^{-7} g/ml zu einer Verkürzung des Präparats. Bei höheren Konzentrationen trat neben einer weiteren Steigerung der tonischen Kontraktion zusätzlich eine tonische Rhythmik auf (in 14 von 19 Versuchen). Bei 5×10^{-7} g/ml lag die Verkürzung des Präparats bei 116% des KCl-Tests (Tab. 7) und die Amplitude der rhythmischen Kontraktionen bei 47% des KCl-Tests. Die Frequenz dieser spontanen, mechanischen Aktivität lag im Bereich von 10 bis

Tab. 7 Die Wirkung von Prostaglandin F₂alpha auf die isolierten Gefäßstreifen von Rattenäorta (AoR), Aorta (AoK) und A. renalis (ArK) des Kaninchen, ausgedrückt in % des KCl-Tests (KCl-Test=100%).

	10 ⁻⁷ g/ml			5x10 ⁻⁷ g/ml			10 ⁻⁶ g/ml		
	AoR	AoK	ArK	AoR	AoK	ArK	AoR	AoK	ArK
x[%KCl]	8,8	5,7	6,9	116,3	131,9	97,5	189,5	150,1	139,6
+s	12,9	5,9	3,3	57,6	16,0	12,1	34,5	16,7	16,3
n	12	4	4	12	4	4	12	4	4

15/Stunde (Abb. 24). Bei einigen Versuchen trat sie bereits bei einer Konzentration des Prostaglandin F₂alpha von 3x10⁻⁷g/ml auf. Abb. 24 zeigt ein Beispiel, in dem erst bei 10⁻⁶g/ml rhythmische Kontraktionen beobachtet wurden. Bei Präparaten, die bereits bei geringeren Konzentrationen diese Rhythmik entwickelten, führte die Konzentration von 10⁻⁶g/ml bereits wieder zum Verschwinden der Kontraktionen zu Gunsten eines gleichbleibend erhöhten Gefäßtonus.

3.5. Dibutyryl-c-AMP, 8-Brom-c-GMP, Theophyllin und Imidazol.

Um die Rolle der cyclischen Nukleotide für das Kontraktionsverhalten isolierter Gefäßstreifen zu untersuchen wurden Versuche an Rattenaorten durchgeführt. Wie sich bei menschlichen Nierengefäßen gezeigt hatte (siehe 1.8.), waren Derivate der cyclischen Nukleotide cAMP und cGMP in der Lage, die Gefäßstreifen zu relaxieren. Im Vergleich dazu wurden an der Rattenaorta die folgenden Beobachtungen gemacht.

Zur Untersuchung der Wirkung von cAMP auf isolierte Gefäßstreifen der Rattenaorta wurde das dibutyryl-Derivat (dbcAMP) eingesetzt, da dies die Effektorzellmembran besser durchdringt als die unsubstituierte Form, um seine intrazelluläre Wirkung zu entfalten. Beim nichtvorbehandelten Präparat führte die Nukleotidzugabe zu keiner Änderung des Gefäßtonus im Konzentrationsbereich zwischen 10^{-6} und 3×10^{-4} mol/l.

Ebenfalls keine Wirkung zeigte das cGMP in der Form des 8-Brom-substituierten Derivats im Konzentrationsbereich zwischen 10^{-6} und 3×10^{-4} mol/l.

Theophyllin, das als Inhibitor der Phosphodiesterase zur Erhöhung des intrazellulären cAMP-Gehalts führen soll, zeigte beim nicht vorkontrahierten Präparat keine Wirkung im Konzentrationsbereich von 10^{-4} bis 10^{-3} mol/l.

Imidazol soll als Aktivator der Phosphodiesterase zur Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts führen. Im Bereich von 5×10^{-4} bis 5×10^{-3} mol/l bewirkte es eine Kontraktion der Präparate. Gleichzeitig traten zusätzliche, phasische Kontraktionen auf. Bei höheren Konzentrationen als 5×10^{-3} mol/l Imidazol folgte wieder eine Abnahme der Kontraktion und ein Sistieren der phasischen Verkürzungen (Abb. 26).

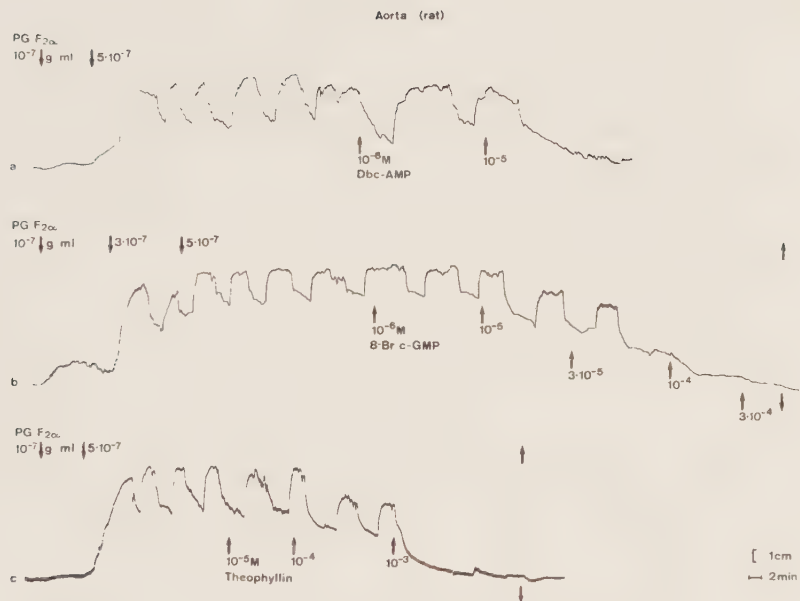


Abb. 25 Einfluß von dibutyryl-c-AMP, 8-Br-c-GMP und Theophyllin auf die mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ vorbehandelten Gefäßstreifen der Rattenaorta.

3.6 Wirkung von cyclischen Nukleotiden, Theophyllin und Imidazol auf die mechanische Aktivität der durch Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin und Prostaglandin $F_{2\alpha}$ vorkontrahierten Rattenaorta.

An Gefäßstreifen der Rattenaorta, die durch Noradrenalin (10^{-6} mol/l), Angiotensin II (10^{-7} mol/l), Vasopressin (1 und 5 mU/ml) oder Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (5×10^{-7} g/ml) kontrahiert worden waren, führte die Zugabe sowohl von db-cAMP (10^{-5} bis 10^{-4} mol/l), 8-Br-cGMP (10^{-5} bis 10^{-4} mol/l) als auch Theophyllin (10^{-4} bis 10^{-3} mol/l) zu einem konzentrationsabhängigen Rückgang des Gefäßtonus.

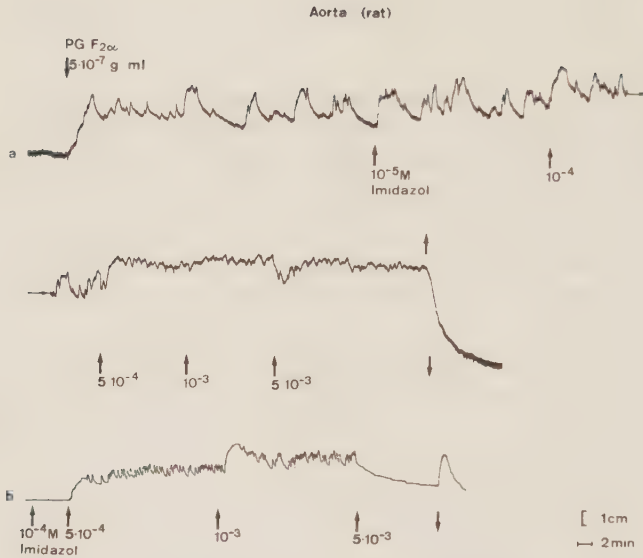


Abb. 26 Einfluß von Imidazol auf die Rattenaorta ohne (b) und mit (a) Vorkontraktion durch Prostaglandin F_{2α}.

Als Beispiele sind in Abb. 25 drei Versuche mit Aortengefäßstreifen wiedergegeben, die mit PG F_{2α} vorkontrahiert worden waren.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind im tabellarischen Anhang (S.86ff. Tab. 8 - 12) im Einzelnen wiedergegeben.

Imidazol veränderte die Reaktion der Aortengefäßstreifen auf Noradrenalin und Angiotensin II nicht. Dagegen wurde die Kontraktionsamplitude nach Zugabe von Vasopressin (1mU/ml und 5mU/ml) durch Imidazol (10⁻⁴mol/l) signifikant verstärkt (10 Versuche und 8 Kontrollversuche).

In Abb. 26 ist die Wirkung von Imidazol auf einen Gefäßstreifen der Rattenaorta einem Versuch gegenübergestellt, in dem das Präparat mit PG F_{2α} vorkontrahiert worden

war. Bei 10^{-5} mol/l zeigte Imidazol noch keine Wirkung, während bei 10^{-4} mol/l eine deutliche, zusätzliche Kontraktion bei gleichzeitigem Verschwinden der tonischen Rhythmik zu Gunsten kleiner, phasischer Konzentrationen auftrat. Bei Konzentrationen über 10^{-3} mol/l schien das Maximum dieser Imidazolwirkung überschritten, während bei weiterer Erhöhung der Konzentration auf 5×10^{-3} mol/l wieder eine Abnahme der Kontraktion eintrat.

4. Gegenüberstellung isolierter tierischer und menschlicher Gefäßstreifenpräparate.

Die Überwiegende Zahl der Untersuchungen über die Gefäß- und Kreislaufphysiologie unter Verwendung isolierter Gefäßstreifenpräparate wird an tierischem Versuchsmaterial durchgeführt. Für die Übertragung der Untersuchungsergebnisse vom Tier auf den Menschen sollte in exemplarischen Versuchen nachgewiesen werden, inwieweit Übereinstimmungen oder Unterschiede zwischen dem Gefäßverhalten der verschiedenen Spezies bestehen.

Im Folgenden wurden deshalb die zuvor dargestellten Versuchsergebnisse über die Wirkung einiger vasoaktiver Substanzen (Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin, Prostaglandin $F_{2\alpha}$) bei Aorten von Ratte und Kaninchen und der A. renalis des Kaninchen den Versuchsergebnissen mit menschlichen Nierenarterien- und -venenpräparaten gegenübergestellt.

In Fig. 4 ist die kontrahierende Wirkung von Noradrenalin, bezogen auf eine KCl-Vergleichsreaktion, bei tierischen und menschlichen Gefäßstreifenpräparaten graphisch dargestellt. Die Werte der dargestellten Dosiswirkungsbeziehungen entstammen den entsprechenden Tabellen (Tab. 1; Tab. 5). Dort sind auch die Standardabweichungen im Einzelnen aufgeführt, die aus Gründen der Übersichtlichkeit in der graphischen Darstellung nicht eingetragen sind.

In Fig. 5 sind in gleicher Weise die Versuchsergebnisse für die Wirkung von Angiotensin II auf isolierte Gefäßmuskelpreparate wiedergegeben. Die Ergebnisse sind den Tabellen 2a, 2b und 6 entnommen. Die höhere Empfindlichkeit der menschlichen Nierenvene im Vergleich zu den anderen Präparaten wird deutlich, ebenso die geringere Empfindlichkeit der menschlichen Nierenarterie.

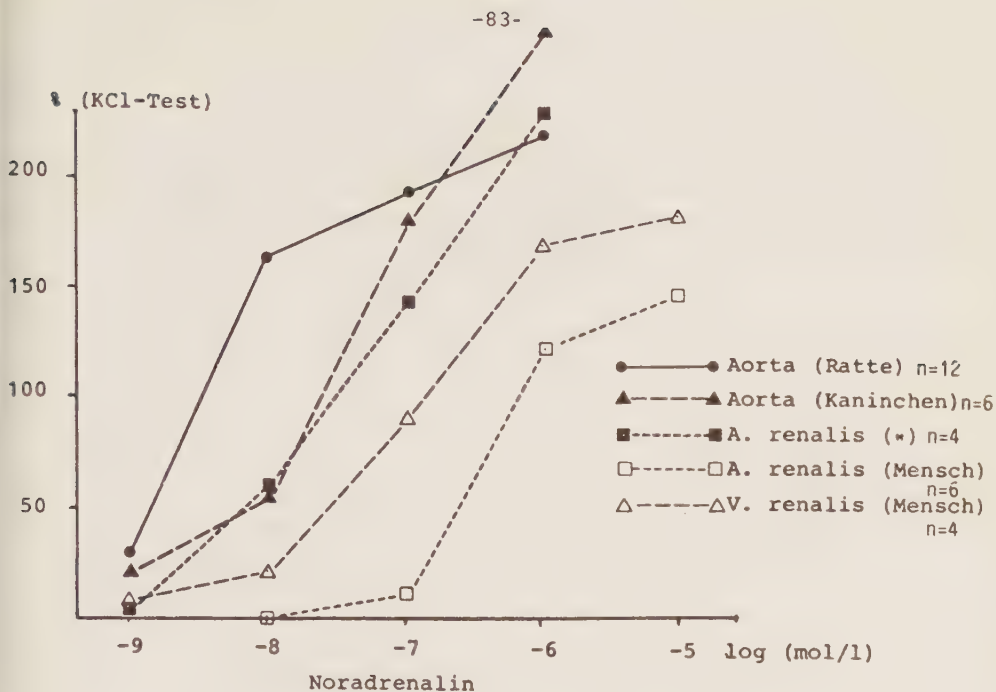


Fig. 4 Vergleich der Wirkung von Noradrenalin auf verschiedene isolierte Gefäßstreifenpräparate.

Vasopressin führte in den vorliegenden Versuchen nur bei den Präparaten der Rattenaorta, der Nierenarterie des Kaninchens und der menschlichen Nierenarterie zu Kontraktionen. Bei der Kaninchenaorta war keine Reaktion zu beobachten. Bei der menschlichen Nierenvene trat in der Hälfte der Versuche eine Verkürzung auf, die aber im Vergleich zur Wirkung anderer, getesteter vasoaktiver Substanzen gering ausfiel. Die Gefäßstreifen der menschlichen Nierenarterien zeichneten sich gegenüber den anderen Gefäßpräparaten durch die große Empfindlichkeit aus, mit der sie auf Vasopressin reagierten. Außerdem traten dabei zusätzliche, rhythmisch tonische Kontraktionen auf (s. Abb. 13 u. 14).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ war an allen untersuchten Gefäßpräparaten ein wirksamer Vasokonstriktor. An der menschlichen Nierenarterie und der Rattenaorta traten nach

Zugabe von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ in der Mehrzahl der Fälle rhythmische Verkürzungen mit einer Frequenz von 10 bis 15 Kontraktionen/Stunde auf. In Fig. 6 sind die Ergebnisse der Versuche wiedergegeben, wobei die Kontraktionswerte den Tab. 4 und 7 entstammen.

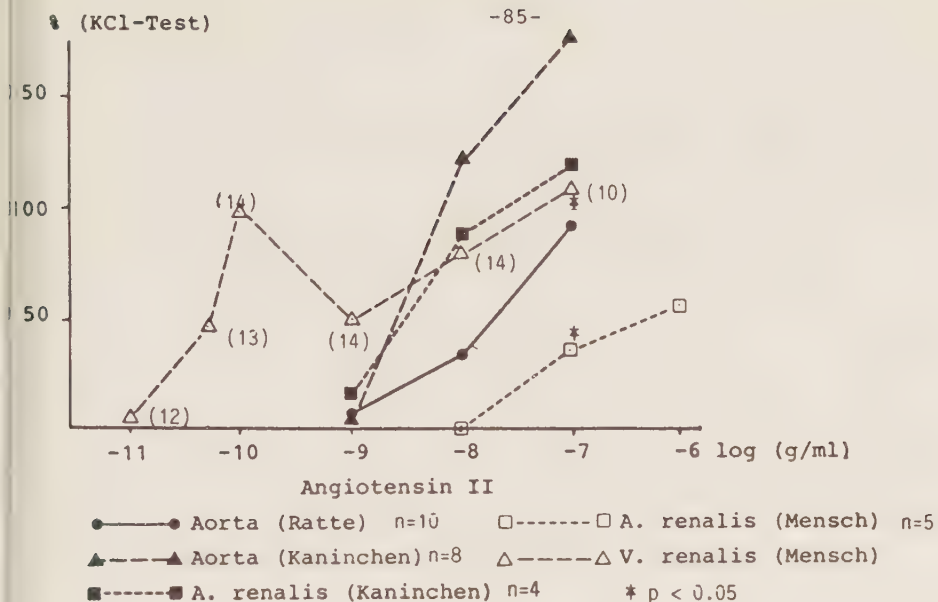


Fig. 5 Vergleich der Wirkung von Angiotensin II auf verschiedene, isolierte Gefäßstreifenpräparate.

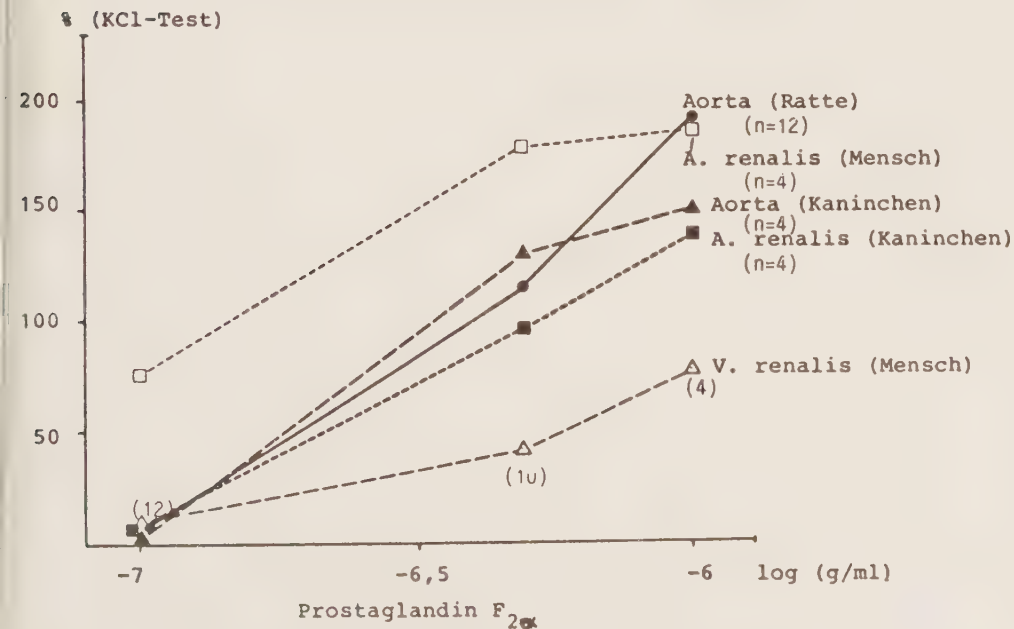


Fig. 6 Vergleich der Wirkung von Prostaglandin F_{2α} auf verschiedene, isolierte Gefäßstreifenpräparate.

5. Tabellarischer Anhang

Tab. 8 Die relaxierende Wirkung von dibutyryl-c-AMP (dbcAMP), 8-Brom-c-GMP (8Br cGMP) und Theophyllin an der Rattenaorta, ausgedrückt in % Reduktion der Vorkontraktion durch Noradrenalin (10^{-8} mol/l).

dbcAMP [mol/l]	x [%NA]	<u>+s</u>	n	8Br cGMP [mol/l]	x [%NA]	<u>+s</u>	n
1×10^{-5}	Ø	Ø	8	1×10^{-5}	11,2	15,5	12
3×10^{-5}	71,1	8,7	8	3×10^{-5}	48,7	26,6	12
1×10^{-4}	91,9	3,7	8	1×10^{-4}	66,0	15,5	12
				3×10^{-4}	78,0	10,9	8

Theo [mol/l]	x [%NA]	<u>+s</u>	n
1×10^{-4}	33,7	13,7	7
3×10^{-4}	66,4	12,3	5
1×10^{-3}	94,8	9,5	7
3×10^{-3}	-100,8	7,5	5

Tab. 9 Die Kontraktion der Rattenaorta durch Angiotensin II 10^{-7} g/ml bei Anwesenheit von dibutyryl-c-AMP, 8-Br-c-GMP bzw. Theophyllin (* $p < 0.001$).

	Kontr.	cAMP 10^{-4}	8Br-c-GMP 10^{-4}	Theo 10^{-3} [mol/l]
x[%KCl]	132,5*	23,0*	36,9*	23,3*
<u>+s</u>	14,8	18,2	8,8	21,7
n	10	7	6	8

Tab. 10 Die Kontraktion der Rattenaorta mit Vasopressin (VP 1mU/ml und 5mU/ml) bei Anwesenheit von dibutyryl-c-AMP (dbcAMP; 10^{-4} mol/l), 8-Brom-c-GMP (8BrCGMP; 10^{-4} mol/l), Theophyllin (10^{-3} mol/l) oder Imidazol (10^{-4} mol/l) in der Nährlösung, ausgedrückt in % des KCl-Tests (* $p < 0,001$; ° $p < 0,05$).

Vasopressin: 1mU/ml				5mU/ml			
	x	<u>±s</u>	n		x	<u>±s</u>	n
Kontrolle	95,9*°	18,7	8		153,6*°	22,2	8
dbcAMP	0,5*	1,4	6		16,8*	11,7	6
8BrCGMP	0,8*	1,4	7		29,0*	22,0	7
Theo	Ø *	Ø	8		18,1*	10,3	8
Imid	113,3°	8,9	10		170,5°	8,5	10

Tab. 11 Rückgang der durch Prostaglandin F₂alpha 5x10⁻⁷g/ml hervorgerufenen tonischen Kontraktion der Rattenaorta durch steigende Konzentrationen von dibutyryl-c-AMP, 8-Br-c-GMP und Theophyllin, ausgedrückt in % der Vorkontraktion durch PG F₂alpha.

cAMP [mol/l]	x [%]	<u>+s</u>	n	8Br-c-GMP [mol/l]	x [%]	<u>+s</u>	n
1x10 ⁻⁶	+19,5	19,2	6	1x10 ⁻⁶	- 1,7	7,6	6
1x10 ⁻⁵	-29,5	62,5	6	1x10 ⁻⁵	-35,7	20,7	6
3x10 ⁻⁵	-87,2	29,4	4	3x10 ⁻⁵	-72,7	21,0	4
1x10 ⁻⁴	-93,3	24,8	6	1x10 ⁻⁴	-78,3	21,7	6
3x10 ⁻⁴	-96,9	26,9	6	3x10 ⁻⁴	-82,4	23,0	6

Theo [mol/l]	x [%]	<u>+s</u>	n
1x10 ⁻⁵	Ø		10
1x10 ⁻⁴	- 36,4	20,8	10
1x10 ⁻³	- 99,1	19,8	10
3x10 ⁻³	-102,8	18,6	10

Tab. 12 Die Wirkung von Imidazol in steigenden Konzentrationen auf die Rattenaorta ohne (linke Spalte) bzw. mit Vorkontraktion (rechte Spalte) durch Prostaglandin F₂alpha 5x10⁻⁷g/ml, ausgedrückt in % des KCl-Testes. Angegeben ist jeweils die zusätzliche Verkürzung des Präparates im Vergleich zum Ausgangswert in Ruhe (linke Spalte) oder nach PG F₂alpha (rechte Spalte).

Imid	x	<u>±s</u>	n	Imid	x	<u>±s</u>	n
[mol/l]	[%KCl]			[mol/l]	[%KCl]		
				1x10 ⁻⁵	Ø		7
1x10 ⁻⁴	Ø		6	1x10 ⁻⁴	39,5	29,7	7
5x10 ⁻⁴	68,0	41,1	6	5x10 ⁻⁴	97,6	57,4	7
1x10 ⁻³	100,5	52,13	6	1x10 ⁻³	101,9	59,6	7
5x10 ⁻³	61,8	23,5	6	5x10 ⁻³	61,2	30,8	7

IV. DISKUSSION

Die Untersuchung isolierter menschlicher Nierenblutgefäße in vitro ermöglicht die Prüfung von Hormonen, Pharmaka und Umweltsubstanzen, die die Steuerung der Nierendurchblutung beeinflussen könnten. Dies kann auch Bedeutung für die Beurteilung und Entwicklung von neuen Pharmaka hinsichtlich ihrer therapeutischen und toxischen Effekte haben.

In der folgenden Diskussion soll zunächst auf die Versuchsmethode (1.) eingegangen werden und auf die Verwendbarkeit von isolierten menschlichen Nierengefäßen aus OP-Material (2.1.) für experimentell urologische, physiologische und pharmakologische Untersuchungen. Dann wird ihre spontane oder induzierbare mechanische Aktivität (2.2.) und die Bedeutung der ionalen Zusammensetzung der physiologischen Lösung für die Gefäßreaktion (2.3.) besprochen. Es schließt sich eine vergleichende Gegenüberstellung der menschlichen mit tierischen Gefäßpräparaten am Beispiel der Wirkung einiger vasoaktiver Hormone an; damit soll die Gültigkeit von Ergebnissen aus Experimenten mit tierischen Gefäßpräparaten für isolierte, menschliche Gefäßpräparate aus OP-Material überprüft werden (3.). Das Verhalten menschlicher Nierengefäße wurde unter besonderer Berücksichtigung jener Hormone untersucht, die bekanntlich oder vermutlich an der Steuerung der Nierendurchblutung beteiligt sind.

1. Zur Versuchsmethode.

Isolierte Gefäßpräparate von Nierengefäßen ermöglichen es, die direkten Gefäßwirkungen verschiedener humoraler Faktoren (Hormone, Ionen etc.) zu untersuchen.

Bei der von FURCHGOTT und BHADRAKOM (1953) [47] eingeführten Methode der Untersuchung isolierter Gefäßstreifenpräparate wird durch eine Schnittrichtung von ca. 45° zur Längsrichtung des Gefäßes ein helikaler Gefäßstreifen aus der Gefäßwand gewonnen. Durch diese Schnittrichtung werden die in Längs- und Quersügen verlaufenden glatten Muskelzellen der Gefäßwand so angeordnet, daß ihre gemeinsame Wirkungsrichtung in Längsrichtung des Präparats oder zumindest in einem spitzen Winkel dazu liegt. Die Kontraktion aller Muskelzellen kann dann als Änderung der Gesamtlänge des Präparats unter isotonischen Bedingungen, oder als Spannungsänderung unter isometrischen Bedingungen registriert werden.

Beide Aufzeichnungsmethoden, sowohl die isometrische als auch die isotonische, stellen jeweils nur Annäherungen an die tatsächlichen Verhältnisse in einem durchströmten Blutgefäß dar. Bei der isometrischen Versuchsanordnung bleibt unberücksichtigt, daß die Kontraktion eines Gefäßes in vivo durch eine Veränderung der geometrischen Anordnung der die Kraft erzeugenden, intrazellulären Aktin-Myosin-Filamente bewirkt wird. Bei der stärkeren Überlappung der Filamente kommt es zu einem Nachlassen der Kraftentwicklung, je stärker sich die Muskelzelle verkürzt. Bei der isotonischen Anordnung wird nicht berücksichtigt, daß in einem sich kontrahierenden Gefäß ein durch das nicht komprimierbare Blut erzeugter zunehmender intravasaler Druck auftritt, und dadurch der Verkürzung der kontrakti- len Elemente entgegenwirkt.

Die physikalischen Verhältnisse in einem durchströmten Gefäß werden angenähert durch das Laplace'sche Gesetz be-

schrieben: Der intraluminale Druck ist direkt proportional zur Wandspannung und dem Gefäßradius und indirekt proportional zur Gefäßwanddicke. Für kleine Gefäße gilt, daß hier die Kontraktion vorwiegend mit einer Verkleinerung des Gefäßradius und der damit verbundenen Zunahme der Wanddicke und weniger mit einem Anstieg der Wandspannung einhergeht (BURTON, 1963 [22]). Dies wird in der hier verwendeten Anordnung durch Messung der Verkleinerung des Radius = Verkürzung des Gefäßstreifens und die damit verbundene Zunahme der Wanddicke in der Versuchsanordnung nachvollzogen. Die isometrische Registrierung erfaßt dagegen nur die Zunahme der Wandspannung eines Gefäßes in Form der Kraftentwicklung des Gefäßstreifens.

Bei der Beurteilung der aufgezeichneten Kontraktionen und Relaxationen ist auch zu bedenken, daß in die Meßwerte der prozentualen Längenänderung einige nicht kontrollierbare Faktoren eingehen: mechanische Irritationen während Entnahme, Transport und Präparation der Gefäßstreifen. Außerdem muß bei den menschlichen Gefäßpräparaten berücksichtigt werden, daß pathologische Veränderungen der Gefäßwand (z.B. Arteriosklerose) das Verhalten des entnommenen Gefäßes beeinflussen können. Eine ebenso wichtige Rolle spielt der Entnahmeort (B.M. ALTURA u. B.T. ALTURA, 1970 [4]). Bei den nach einer Nephrektomie entnommenen menschlichen Nierengefäßen läßt sich dies auf Grund der jeweils unterschiedlichen Operationssituationen nicht vollkommen standardisieren.

Die Verwendung von Testreaktionen zu Versuchsbeginn, z.B. die Erhöhung der Kaliumchloridkonzentration in der Superfusionslösung oder Gabe von Adrenalin können die Vergleichbarkeit der Präparate untereinander verbessern (BOHR u. UCHIDA, 1967 [16]; TODA u. MIYAZAKI, 1978 [134]). Die quantitativen Reaktionen der Gefäßpräparate wurden deshalb als relative Veränderungen in bezug auf die Testreaktion ausgedrückt. Dadurch sollten die erwähnten Störfaktoren weitgehend eliminiert werden können, so daß das isolierte

Gefäßstreifenpräparat ein Versuchsmodell zum Studium des glatten Gefäßmuskels darstellen konnte. Es können dabei die in situ vorhandenen Einflüsse der Innervation und humoraler Substanzen ausgeschaltet werden. Analysen der vorhandenen Rezeptoren des glatten Gefäßmuskels für vasoaktive Substanzen können ebenso durchgeführt werden, wie auch in vitro Untersuchungen der in der Gefäßwand lokalisierten Enzymsysteme (z.B. Prostaglandinsynthese) (NEEDLEMAN u. ISAKSON, 1980 [102]).

2. Zur Eignung von isolierten, menschlichen Nierengefäßen als Modell für Untersuchungen in der experimentellen Urologie.

2.1. Zur Verwendbarkeit der menschlichen Nierengefäße aus OP-Material.

Ergebnisse aus Experimenten mit menschlichen Nierenarterien und Nierenvenen (MICHAILOV et al 1978a, 1983a, 1984a u. b [90,90a,90b,91]) sowie Nierenarterien allein (NGUYEN DUONG et al, 1977 [104]; UEDA et al 1981a, 1981b u. 1982 [140,141,142]) liegen bisher nur vereinzelt vor. Um von isolierten Nierengefäßpräparaten von Patienten allgemein gültige Aussagen über die Physiologie und Pharmakologie der Nierengefäße zu erhalten, erfüllten wir folgende Voraussetzungen:

-Durch die Superfusion mit einer Nährlösung (KREBS-HENSELEIT) wurde ein physiologisches, extrazelluläres Milieu für die Gefäßstreifen geschaffen.

-Bei der Entnahme und Präparation wurden nur makroskopisch einwandfrei erscheinende nicht in den jeweiligen Krankheitsprozeß der Niere direkt einbezogene Gefäßabschnitte verwendet; Gefäße mit arteriosklerotischen Veränderungen (Plaques) schieden ebenfalls aus.

MICHAILOV u. Mit., (1978a) [91], KÜMPER u. Mit. (1981) [75] und MEISSNER (1983) [87] hatten auf Grund ihrer Untersuchungen an menschlichen Uterin- und Ovarialgefäßen vorgeschlagen, die entnommenen Gewebsstücke mit den darin enthaltenen Gefäßabschnitten während des Transports von der Klinik ins Labor mit einem O_2/CO_2 -Gasgemisch (Carbogen) zu begasen. Bei den Versuchen mit Nierengefäßen hatte sich dieses als nicht notwendig erwiesen. Der Grund hierfür liegt möglicherweise darin, daß die Nierengefäße bereits weitgehend frei von umgebendem Bindegewebe entnommen werden konnten, während die kleineren Genitalgefäße in einem Gewebblock, der dann eine große Zahl Sauerstoff und Nährstoffe verbrauchender Zellen enthielt, entnommen und transportiert wurden.

Bei den vorliegenden Untersuchungen an isolierten menschlichen Nierengefäßen waren die Venenpräparate im Gegensatz zu den Arterienpräparaten in etwa 60% der Experimente spontanaktiv. Der Anteil der verwendbaren Gefäße (spontanaktiv und nicht aktiv) war unabhängig davon, ob die Präparate sofort nach der Operation verwendet oder über Nacht bei 4°C gelagert worden waren. Daraus ist ersichtlich, daß die Lagerung zumindest über kürzere Zeiträume die Qualität der verwendbaren Gefäßstreifen nicht verschlechtert.

Weder Alter noch Art der Erkrankung (maligne oder degenerative Nierenerkrankung) hatten einen nachweisbaren Einfluß auf die Arterienpräparate. Der Anteil der spontanaktiven Nierenvenenpräparate stand in keiner eindeutigen Beziehung zu den untersuchten Einflußfaktoren.

2.2. Zur mechanischen Aktivität der isolierten menschlichen Nierengefäße.

Das Auftreten einer phasischen Spontanaktivität unterscheidet die menschlichen Nierenvenen von den Nierenarterien. Nach BOZLERS Einteilung der Typen glatter Muskulatur würde man die spontanaktive menschliche Nierenvene dem Single-Unit-Typ zuordnen und die Nierenarterie dem Multi-Unit-Typ [17]. Hierin unterscheiden sich die Nierengefäße von menschlichen Uterin- und Ovarialgefäßen. Dort war auch bei Arterien eine regelmäßige Spontanaktivität gefunden worden (MOSLER u. CZEKANOWSKI, 1973 [101]; MICHAÏLOV et al, 1978a [91]; KÜMPER et al, 1981 [75]; MEISSNER, 1983 [87]).

Bei den Untersuchungen menschlicher Genitalvenen traten Aktivitätsmuster auf, die denen der Nierenvenen vergleichbar sind (siehe auch Abb. 4 und 5, Seite 31 und 32). Die beobachtete Aktivität der Uterin- und Ovarialarterien unterschied sich von den Venen durch eine geringere Frequenz und Amplitude der spontanen Kontraktionen. Die beobachtete arterielle Rhythmik, die von anderen Autoren an Uterinarterien nicht beobachtet wurde (GOUGH u. DYER, 1971 [55]; VAN NIMWEGEN et al, 1974 [106]), wurde auf besonders schonnende Transportbedingungen in ständig begasten Behältern zurückgeführt (MICHAÏLOV et al, 1978a [91]; KÜMPER et al, 1981 [75]; MEISSNER, 1983 [87]). A.V. SOMLYO u. Mit. (1965) [126], A.P. SOMLYO u. A.V. SOMLYO (1970) [1970] und B.M. ALTURA u. Mit. (1972) [5] beschrieben ebenfalls eine spontane Aktivität bei Umbilikalgefäßen, wobei sich venöse und arterielle Präparate im Aktivitätsmuster glichen.

Bei tierischen Gefäßpräparaten verschiedener Tierspezies ist Spontanaktivität vor allem von den Portal- und Mesenterialvenen bekannt (BOHR u. UCHIDA, 1967 [16]), sowie bei Aorten junger Ratten (BIAMINO u. KRUCKENBERG, 1969 [12]) und kleinen subkutanen Arterien (JOHANNSSON u. BOHR, 1966 [64]). Bei kleinen subkutanen Arterien der

Fledermaus (Durchmesser unter 0,5 mm) wurden bei mikroskopischen in situ Studien Kontraktionen beobachtet, die möglicherweise den bei spontan aktiven Gefäßen in vitro beobachteten Kontraktionen entsprechen (WIEDEMAN, 1960 [155]).

Welche Rolle die Spontanaktivität für die Gefäßfunktion spielt, läßt sich bisher nur vermuten, beispielsweise eine Thrombose verhindernde Funktion.

Wahrscheinlich kommt die Fähigkeit zu spontanen, mechanischen Kontraktionen eines glattmuskulären Zellverbandes durch das Vorhandensein eines Schrittmachermechanismus zustande (HERMSMEYER, 1973 [59]). Der postulierte "Schrittmacher" soll dabei dem der Herzmuskulatur ähneln, der sich durch eine langsame Depolarisation bis zum Erreichen eines Schwellenpotentials mit folgendem Auslösen eines Aktionspotentials und Kontraktion der Zelle auszeichnet (JOHANNSON u. SOMLYO, 1980 [66]). GOLENHOFEN (1972) [53] beobachtete rhythmische Veränderungen der Membranpotentiale glatter Gefäßmuskelzellen, die in ihrer gegenseitigen Überlagerung zur mechanischen Spontanaktivität führen könnten. Eine Aufklärung der zellulären Vorgänge, die zur Spontanaktivität führen, ob durch elektrische oder metabolische Faktoren (CONNOR et al, 1974 [30]), steht noch aus.

Bei den vorliegenden Versuchen erfolgte die Gefäßreaktion auf vasoaktive Substanzen unabhängig vom Auftreten einer Spontanaktivität. Die Auslösung phasischer Kontraktionen ähnlich der Spontanaktivität durch vasoaktive Substanzen zeigt, daß der postulierte Schrittmacher (HERMSMEYER, 1974 [59]) auch bei erloschener Aktivität noch anregbar ist.

Die Nierenarterie kann dem Multi-Unit-Typ der glatten Gefäßmuskulatur zugeordnet werden (BOZLER, 1948 [17]), der sich durch nur gering ausgeprägte Erregungskopplung der glatten Gefäßmuskelzellen untereinander auszeichnet. Es wird dabei keine Spontanaktivität beobachtet.

Dagegen traten langsame, tonisch rhythmische Kontraktionen bei den Nierenarterien auf, wenn sie durch einige vasoaktive Substanzen kontrahiert wurden. Dies wurde nach Gabe von Prostaglandin $F_{2\alpha}$, Vasopressin, 5-Hydroxytryptamin oder Histamin beobachtet. Metabolische Prozesse im glattmuskulären Zellverband, die durch die genannten Substanzen ausgelöst würden, könnten hierfür verantwortlich sein. Es wäre beispielsweise an intrazellulär lokalisierte Enzymsysteme zu denken, die gefäßwirksame Prostaglandine (NEEDLEMAN u. ISAKSON, 1980 [102]) oder cyclische Nukleotide (KRAMER u. HARDMAN, 1980 [72]) bilden und freisetzen.

Die rhythmischen Kontraktionen bei Nierenarterien nach hormoneller Stimulation gleichen den von MICHAÏLOV u. Mit. (1978b) [95] berichteten rhythmisch tonischen Kontraktionen von Aortengefäßstreifen der Ratte nach Gabe von Prostaglandinen. Diese Autoren wiesen auf eine mögliche Bedeutung dieser induzierbaren, sog. "Zehnminutenrhythmik" bei nicht spontanaktiven Gefäßstreifen für die lokale Durchblutungsregulation hin. Da diese Rhythmik durch den Prostaglandinsynthesehemmer Indometacin gehemmt werden kann, ist zu vermuten, daß eine endogene Prostaglandinsynthese an der Entstehung der Rhythmik beteiligt ist.

Indometacin und Theophyllin hemmten beide an der Ratenaorta diese Rhythmik. In gleicher Weise wie Theophyllin, das die intrazelluläre Konzentration des cyclischen AMP steigert, führte auch die direkte Zugabe der cyclischen Nukleotide cAMP und cGMP zum Rückgang der Reaktion auf Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (s. Abb. 25, S.79). Dabei galt sowohl für Theophyllin als auch für die cyclischen Nukleotide, daß sie die konstante Verkürzung des Gefäßstreifens bei niedrigeren Konzentrationen aufhoben, während sie erst bei höheren Konzentrationen die rhythmischen Kontraktionen hemmten. Dies könnte darauf hindeuten, daß das „second messenger System“ an der Entstehung der Rhythmik der Ratenaorta nicht unmittelbar beteiligt ist.

Für die hemmende Wirkung von Indometacin bieten sich mehrere zur Zeit diskutierte Wirkungsmechanismen an. Zum einen könnte die an der Entstehung der Rhythmik möglicherweise beteiligte, intramurale Prostaglandinsynthese beeinflusst werden (NEEDLEMAN u. ISAKSON, 1980 [102]), oder direkt Prostaglandinrezeptoren durch Indometazin blockiert werden (GOODFRIEND u. SIMPSON, 1981 [54]). Schließlich wird auch vermutet, daß Indometacin in die pharmakomechanische Kopplung durch Hemmung des Kalziumeinstroms in die Zelle eingreift (NORTHOVER, 1967 u. 1972 [107,108]).

MICHAILOV u. Mit. (1978b) [95] untersuchten den Einfluß einer Änderung der Ionenkonzentrationen in der Superfusionslösung auf die rhythmischen Kontraktionen der Ratten-aorta, ausgelöst durch Prostaglandin $F_{2\alpha}$. Sowohl eine Erniedrigung der Na^{+} - und K^{+} -Konzentration als auch eine Erhöhung der Ca^{++} - und Mg^{++} -Konzentration hoben die Rhythmik auf. Diese Ergebnisse bedürfen jedoch weitergehender elektrophysiologischer Untersuchungen, um ihre Bedeutung für die beobachtete tonische Rhythmik zu klären.

Weshalb diese Rhythmik nur an den menschlichen Nierenarterien, und nicht auch an den hier ebenfalls untersuchten Nierenarterien vom Kaninchen beobachtet wurde, könnte auf speziesspezifischen Unterschieden beruhen. Andererseits deutet das Auftreten der Rhythmik bei der Rattenaorta auf ein verbreitetes Vorkommen dieses Phänomens auch im Tierreich hin. Wenn es auf einer intravasalen Prostaglandinsynthese beruht, müßte es in den meisten Gefäßen wirksam sein, denn die Prostaglandinsynthese konnte bereits in verschiedenen Gefäßwandpräparaten nachgewiesen werden (NEEDLEMAN u. ISAKSON, 1980 [102]). Damit könnte dieses Phänomen das Korrelat eines allgemeinen Prinzips der Durchblutungsregelung darstellen (MICHAILOV et al, 1978b u. 1983a [90,95]).

Die hier vorliegenden Beobachtungen über die Auslösung der Rhythmik bei isolierten menschlichen Nierenarterien

durch Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und andere vasoaktive Hormone (Vasopressin, Serotonin, Histamin) wurde kürzlich von UEDA u. Mit. (1981a, 1981b u. 1982) [140, 141, 42] bestätigt.

2.3. Die Rolle der ionalen Zusammensetzung der physiologischen Lösung für die mechanische Aktivität isolierter menschlicher Nierengefäße.

Bei den vorliegenden Versuchen wurde der Einfluß der Ionenkonzentrationen (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) der Nährlösung auf die spontane oder durch Hormone induzierte mechanische Aktivität der Gefäßpräparate beobachtet. Dabei sollte festgestellt werden, ob sich die menschlichen Nierengefäße in ihrem Verhalten gegenüber Ionenkonzentrationsänderungen von bekannten, isolierten Gefäßmuskelpräparaten unterscheiden.

Bei Nierenvenen- und -arterienpräparaten führte die Verminderung der NaCl-Konzentration der Nährlösung zu einer einzelnen, überschießenden Kontraktion mit einer nachfolgenden, gleichbleibenden Tonuserhöhung. Die Spontanaktivität war im NaCl-freien wie im NaCl-reichen Medium völlig aufgehoben. Ein ähnliches Verhalten beobachtete MEISSNER (1983) [87] an der Vena ovarica. SITRIN u. BOHR (1971) [119] führten die Tonuserhöhung isolierter Gefäßstreifen bei niedriger extrazellulärer Natriumchloridkonzentration, die sie an Mesenterialarterien vom Hund und der Kaninchen-aorta untersucht hatten, auf den Einstrom extrazellulären Kalziums in die Zelle zurück. Der kompetitive Einstrommechanismus von Natrium und Kalzium wurde auch von A.P. SOMLYO u. Mit. (1971) [121] vermutet. An isolierten Taenia coli-Präparaten vom Meerschweinchen beobachteten MA u. Mit. (1977) [83], daß das Fehlen der Natriumionen im Extrazellulärraum den Rückstrom von Kalziumionen aus der Zelle verhindert. BLAUSTEIN (1977) [14] vermutete in der Beteiligung der Natriumionen am Kontraktionsvorgang der

glatten Muskulatur eine Verbindung zur Pathogenese der Hochdruckformen mit erhöhtem peripheren Widerstand.

Die initial starke Kontraktion beim Wechsel von Normal-
lösung in NaCl-arme Lösung kann nicht durch den eher lang-
sam wirkenden Einstrom von Kalzium aus dem Extrazellulär-
raum erklärt werden. Hierfür muß auf Grund der Geschwin-
digkeit des Kontraktionsablaufs eine kurzzeitige Mobili-
sierung von Kalzium aus intrazellulären Speichern disku-
tiert werden (SITRIN u. BOHR, 1971 [119]; A.P. SOMLYO et
al, 1971 [121]). Eine Noradrenalintestdosis führte bei
menschlichen Nierenarterienpräparaten in NaCl-freier Nähr-
lösung zu einer verminderten Kontraktionsamplitude mit
verlangsamtem Kontraktionsablauf. Hierbei ist vermutlich
die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern
gestört, wofür das Fehlen der schnellen Komponente der
Kontraktion spricht (SITRIN u. BOHR, 1971 [119]; WATKINS
et al, 1980 [151]). NaCl-freie Lösung führte bei den Nie-
renvenenpräparaten zu einem Verschwinden der Spontanakti-
vität: Dies deutet auf eine Natriumabhängigkeit der durch
die postulierten Schrittmacherzellen erzeugten Spontanak-
tivität.

Eine erhöhte extrazelluläre Natriumkonzentration kann
in einigen Glattmuskelpräparaten (z.B. Taenia coli vom
Meerschweinchen) zu einer Abnahme des Ruhepotentials und
somit zu einer erhöhten Erregbarkeit der Muskelzelle füh-
ren (BÜLBRING, 1962 [20]; HOLMAN, 1958 [62]). Der erhöhten
Membranerregbarkeit, wie sie auch SITRIN u. BOHR (1971)
[119] in Tierversuchen fanden, steht ein hemmender Effekt
gegenüber, der auf den erhöhten osmotischen Druck der
Nährlösung (400 mosmol/l anstatt 290 mosmol/l) zurückge-
führt werden kann (JONSSON, 1970 [69]). Diese gegensätz-
lichen Effekte könnten die uneinheitlichen Reaktionen der
Nierengefäßpräparate in NaCl-reicher Nährlösung erklären.
Der Noradrenalintest wurde durch osmotische Einflüsse bei
menschlichen Uteringefäßen nicht verändert (MEISSNER, 1983
[87])

Durch Veränderung der Kalziumkonzentration in der Nährlösung wird die Verfügbarkeit des extrazellulären Kalziums für den Kontraktionsmechanismus der Muskelzelle beeinflusst (HURWITZ et al, 1967 [63]). Eine CaCl_2 -freie Nährlösung führte bei menschlichen Nierenvenen- und -arterienpräparaten zu einer Erschlaffung. Die Spontanaktivität der Nierenvenen nahm nach Wechsel von Normallösung in CaCl_2 -freie Lösung zunächst in ihrer Frequenz zu, gleichzeitig aber verminderte sich die Amplitude, und nach kurzer Zeit war keine Aktivität mehr zu beobachten. Dies könnte durch den zunehmenden Mangel an intrazellulär verfügbarem Kalzium wegen fehlenden Einstroms aus dem Extrazellularraum bedingt sein. Die anfänglich ansteigende Kontraktionsfrequenz ist möglicherweise Folge der steigenden Erregbarkeit der Muskelzelle bei Kalziummangel.

SITRIN u. BOHR (1971) [119] bemerkten Unterschiede zwischen verschiedenen Gefäßarten (Mesenterialarterien des Hundes, Kaninchenaorta) in ihrem Verhalten in CaCl_2 -freiem Medium. DEVINE u. Mit. (1972) [34] unterschieden Gefäße, die sich nach hormonellen Stimuli in CaCl_2 -freier Umgebung nicht kontrahierten, z.B. Mesenterialvenen, und Gefäße, die noch mit einer Kontraktion reagierten, z.B. Pulmonalarterien. Die menschliche Nierenarterie muß auf Grund der vorliegenden Ergebnisse zu letzterer Gruppe gerechnet werden.

Die erhöhte Kalziumkonzentration der Nährlösung blockierte die Reaktion der menschlichen Nierenarterie auf Noradrenalin nahezu vollständig. Dies ist in Übereinstimmung mit Beobachtungen an Tiergefäßen (SITRIN u. BOHR, 1971 [119]). Die Tonuszunahme in CaCl_2 -reicher Nährlösung war unterschiedlich stark ausgeprägt. Sie ist möglicherweise mit der Auffüllung der zuvor im kalziumfreien Milieu entleerten, intrazellulären Kalziumspeicher verknüpft. Dafür spricht, daß nur die Präparate mit einer Tonuserhöhung in CaCl_2 -reicher Nährlösung reagierten, die vorher in CaCl_2 -freier Nährlösung eine entsprechend

starke Relaxation gezeigt hatten. Auch die an menschlichen Uterinararterien beschriebenen Reaktionen in CaCl_2 -freier und -reicher Nährlösung könnten in dieser Weise interpretiert werden (MEISSNER, 1983 [87]).

Die Versuche in Nährlösungen mit veränderten Ionenkonzentrationen zeigen, daß die menschlichen Nierengefäße sich ähnlich verhalten wie andere tierische und menschliche Gefäßpräparate. Die bekannten Mechanismen über die Beteiligung der Ionen an den Reaktionen der Gefäßmuskulatur lassen sich auch auf dieses Modell isolierter, menschlicher Organgefäße anwenden.

3. Zur Physiologie und Pharmakologie isolierter menschlicher Nierengefäße. - Vergleich einiger physiologischer und pharmakologischer Eigenschaften von menschlichen und tierischen Gefäßpräparaten.

Mit Hilfe isolierter, tierischer Gefäße (A. renalis des Kaninchen, Aorta des Kaninchen und der Ratte) wurde untersucht, ob die menschlichen Nierengefäße in ihren Eigenschaften mit anderen Gefäßpräparaten vergleichbar sind. Deshalb wurde die Reaktion auf ausgewählte, vasokonstriktorische Hormone (Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin, Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$) untersucht. Dadurch lassen sich speziesspezifische und organspezifische Unterschiede erkennen, wie sie bereits von mehreren Untersuchern bei anderen isolierten Gefäßen und Organen beobachtet wurden (BOHR u. UCHIDA, 1967 [16]; STRONG u. BOHR, 1967 [129]; MICHAILOV et al, 1978a u. b [91,95]; TODA u. MIYAZAKI, 1978 [134]).

Stellt man menschliche Uterinararterien (GOUGH u. DYER, 1971 [55]) und Nierenarterien einander gegenüber, so reagieren sie, soweit sich die vorliegenden Ergebnisse vergleichen lassen, auf Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin, Histamin und Serotonin ähnlich. Die Nierenarte-

rien zeichnen sich aber zusätzlich durch die beobachtete tonische Rhythmik nach Gabe dieser Hormone aus.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen an menschlichen Venenpräparaten (B.M. ALTURA et al, 1972 [5]; A.V. SOMLYO et al, 1965 [126]; MICHAÏLOV et al, 1978a u. 1978b [91,95]; NGUYEN DUONG et al, 1977 [104]; MEISSNER, 1983 [87]) liefern abgesehen von den Ergebnissen der Umbilicalvenen keine quantitativen Vergleichsmöglichkeiten für die hier untersuchte Ansprechbarkeit der menschlichen Nierenvene gegenüber vasoaktiven Hormonen.

3.1. Adrenerge und cholinerge Hormone.

Bei der Untersuchung von Hormonen an menschlichen Nierengefäßen, ist die vasokonstriktorische Wirkung der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin im Einklang mit der Annahme über ein Vorherrschen der alpha-sympathomimetischen Rezeptoren in den Nierengefäßen (AUKLAND, 1976 [9]). Die Nierenvenenpräparate schienen dabei etwas empfindlicher als die Nierenarterien zu reagieren. Die Dosiswirkungskurven für die Katecholamine zeigten bei Nierenvenen und -arterien und auch beim Vergleich mit tierischen Gefäßpräparaten keine auffälligen Unterschiede (s. Fig. 4, S. 82).

Die Transmittersubstanz des parasympathischen Nervensystems Acetylcholin führte an der Nierenarterie zu keiner Reaktion. LYRDAL u. Mit. (1972) [82] hatten nach Vagusreizung in vivo ebenfalls keine Beeinflussung der Nierendurchblutung erkennen können. Die kontrahierende Wirkung an der Nierenvene dagegen läßt einen Einfluß des Parasympathikus auf den Tonus des venösen Schenkels des Nierengefäßsystems wahrscheinlich erscheinen. Anatomische Untersuchungen zeigten, daß parasympathische, cholinerge Nervenfasern in der Niere das gleiche Verteilungsmuster wie die sympathischen, adrenergen Nervenfasern aufweisen (FOURMAN u. MOFFAT, 1971 [46]; MCKENNA u. ANGELAKOS, 1968 [86]; WEITZEN u. NORVELL, 1969 [154]).

3.2. Serotonin und Histamin.

Unterschiede in der Reaktion der Gefäßstreifen von menschlichen Nierenarterien und -venen fanden sich auch gegenüber Histamin. Nur die Nierenarterie zeigte eine deutliche Präparatverkürzung und zusätzliche, tonisch rhythmische Kontraktionen. Die Hemmung der Reaktion auf Histamin durch den Rezeptorantagonisten Mepyramin spricht für das Vorhandensein spezifischer Histaminrezeptoren in der menschlichen Nierenarterie (SILVA, 1978 [118]; CHAND u. EYRE, 1975 [26]). Auch in Versuchen an Nierenarterien des Hundes fanden sich Hinweise auf Histaminrezeptoren (COOK u. IWANOV, 1979 [31]).

Pharmakologische Unterschiede schien es hinsichtlich der Wirkung von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) zu geben (ERSPAMER, 1966 [42]). Sowohl bei der Nierenvene als auch bei der Nierenarterie trat eine Kontraktion durch Serotonin auf. Der Serotoninantagonist Methysergid (10^{-5} mol/l) war aber nur bei der Nierenvene in der Lage, die Kontraktion aufzuheben, während die Kontraktion der Nierenarterie dadurch unbeeinflusst blieb, ebenso wie die aufgetretene tonische Rhythmik.

3.3. Peptidhormone.

3.3.1. Angiotensin II.

Bei der Untersuchung vasoaktiver Peptidhormone galt das besondere Augenmerk dem für die Nierendurchblutung wichtigen Angiotensin II. Es erscheint in hoher Konzentration im Nierenvenenblut, da es intrarenal gebildet wird. Die Nierenvene reagierte um den Faktor 10^3 bis 10^4 empfindlicher auf Angiotensin II als die Nierenarterie.

Die an menschlichen Gefäßstreifenpräparaten von Uterinarterien gewonnenen Ergebnisse mit Angiotensin II erbrach-

ten Dosiswirkungskurven mit Schwellenkonzentrationen um 10^{-9} bis 10^{-8} g/ml (GOUGH u. DYER, 1971 [55]). Bei menschlichen Umbilikalarterien und -venen zeigten sich keine Unterschiede in der Reaktion auf Angiotensin II (B.M. ALTURA et al, 1972 [5]; A.P. SOMLYO u. A.V. SOMLYO, 1970 [123]).

Bei den meisten tierischen Gefäßstreifenpräparaten fand man einen Beginn der Reaktion auf Angiotensin II zwischen 10^{-10} und 10^{-9} g/ml (B.M. ALTURA u. B.T. ALTURA, 1970 [4]; BOHR, 1974 [15]; TODA u. MIYAZAKI, 1978 [134]). Bei der Portalvene verschiedener Tiere wurde dagegen eine höhere Empfindlichkeit für Konzentrationen ab 10^{-11} g/ml beschrieben (BOHR u. UCHIDA, 1967 [16]). Unbestätigt blieb bisher die Beobachtung, daß Angiotensin II bei der Vena saphena des Hundes schon ab 10^{-18} g/ml zu einer dauerhaften Tonuszunahme führte, während eine weitere Tonuszunahme erst ab Konzentrationen über 10^{-12} g/ml auftrat (M.R. GOLDBERG et al, 1975 [50]).

Während BOHR und UCHIDA (1967) [16] an der Nierenarterie des Hundes keine Wirkung auf Angiotensin II beobachteten, berichteten andere Untersucher gegenteiliges, wenn auch jeweils die Reaktion der Nierenarterie schwächer war als bei anderen Gefäße des gleichen Tiers (WALTER u. BASSENGE, 1969 [150]; TODA u. MYAZAKI, 1978 [134]). Eigene Versuche an der Nierenarterie des Kaninchen zeigten eine gute Ansprechbarkeit auf Angiotensin II mit nur geringer Abweichung von der Dosiswirkungskurve der Aorta des gleichen Tiers.

In den vorliegenden Versuchen trat nach wiederholter Angiotensin II Gabe bei den Nierenvenen und Nierenarterien Tachyphylaxie auf, wie sie auch an den meisten tierischen Präparaten beobachtet wurde (BOHR, 1974 [15]). Allerdings entwickelte sich die Tachyphylaxie bei den Nierenarterien wesentlich rascher als bei den Nierenvenen.

Bemerkenswert war, daß die Tachyphylaxie der Nierenvenen gegenüber niedrigen Konzentrationen (5×10^{-10} g/ml)

vermindert werden konnte, wenn jeweils zuvor eine Kontraktion mit einer hohen Konzentration (10^{-7} g/ml) ausgelöst worden war. Saralasin, ein Angiotensin II-Antagonist, hemmte sowohl die Reaktion auf geringe wie auch auf hohe Angiotensin II-Konzentrationen. Das alpha-Sympathikolytikum Phentolamin und das beta-Sympathikolytikum Propranolol konnten das Auftreten dieses Phänomens nicht beeinflussen. Dies kann als ein Hinweis darauf gedeutet werden, daß die Katecholamine an dessen Entstehung nicht beteiligt sind, daß also keine Entleerung präsynaptischer Katecholaminspeicher durch Angiotensin II zu Grunde liegt.

Dies hatten LIEBAU u. Mit. (1966) [79] aus ihren Versuchen geschlossen und vermutet, daß Angiotensin II an Gefäßen u.a. über eine lokale Freisetzung von Noradrenalin aus Speichern von Nervenendigungen wirkt. So wurde das Phänomen der Tachyphylaxie nach wiederholter Angiotensin II-Stimulation durch eine Erschöpfung der Noradrenalinspeicher erklärt. Zwischenzeitliche Inkubation in Noradrenalin haltiger Lösung hob die Tachyphylaxie in ihren Versuchen wieder auf. Andere Untersucher konnten dies allerdings nicht bestätigen (WALTER u. BASSENGE, 1969 [150]; KHAIRALLAH et al, 1966 [71]) und hielten eine Absättigung der Rezeptoren mit Angiotensin II bei wiederholter Stimulation, die die nachfolgenden Zugaben unwirksam macht, für die Ursache der Entstehung der Tachyphylaxie (KHAIRALLAH et al, 1966 [71]).

Die Wechselwirkung zwischen hohen und niedrigen Angiotensin II-Konzentrationen scheint ohne Vermittlung von Katecholaminen stattzufinden. Eine mögliche Erklärung für die Wechselwirkungen von hohen und niedrigen Angiotensin II-Konzentrationen würde die Annahme von Angiotensin II-Speichern in der glatten Muskelzelle selbst oder dem sie umgebenden Interstitium liefern. Hohe Angiotensin II-Konzentrationen könnte zu einer Auffüllung der Speicher führen, die durch niedrige Konzentrationen wieder entleert werden könnten.

Die hier berichteten Beobachtungen sind mit der an Glattmuskelpräparaten des Ileums und der Aorta von Meer-schweinchen beobachteten Verstärkung der Reaktion nach wiederholter Angiotensin II-Gabe nicht vergleichbar (GODFRAIND, 1968 [49]). Anders als dort beschrieben, konnte bei den menschlichen Nierenvenenpräparaten die Maximalreaktion auf Angiotensin II nicht gesteigert werden, sondern sie unterlag der Tachyphylaxie.

Unbeschadet des noch durch weitergehende Untersuchungen zu klärenden Wirkungsmechanismus sollte man die besondere Reaktionsweise und hohe Empfindlichkeit der menschlichen Nierenvene auf Angiotensin II als möglichen Regulationsfaktor der Nierendurchblutung über eine Steuerung des Venentonus in Betracht ziehen. Dabei liegt die Schwellenkonzentration für die Wirkung des Angiotensin II an der Nierenvene deutlich innerhalb des Konzentrationsbereichs des im Blut nachweisbaren Angiotensin II (ca. $60 \text{ pg/ml} = 6 \times 10^{-11} \text{ g/ml}$ (DOCUMENTA GEIGY [35a])).

Im Gegensatz dazu steht die geringe Wirkung des Angiotensin II auf die Nierenarterie. Dies bezieht sich nicht nur auf die Empfindlichkeit sondern auch auf die relativ geringe Amplitude der Maximalkontraktion im Vergleich etwa mit der Wirkung von Noradrenalin oder Vasopressin. Offensichtlich scheint Angiotensin II den Tonus der großen arteriellen Nierengefäße innerhalb des Konzentrationsbereichs, wie er im Plasma gemessen wird, nicht direkt zu beeinflussen.

3.3.2. Vasopressin.

Während Noradrenalin und Angiotensin II an allen untersuchten Gefäßpräparaten Kontraktionen auslösten, war die Wirkung von Vasopressin uneinheitlich. An der Rattenaorta führte Vasopressin regelmäßig zu Präparatverkürzungen, ebenso an der Nierenarterie des Kaninchens, während die

Kaninchenaorta im gleichen Konzentrationsbereich nicht reagierte.

Die menschlichen Nierengefäße ließen sich in ihren Reaktionen mit keinem der tierischen Präparate vergleichen: Die Nierenvenen wiesen starke individuelle Unterschiede auf - die Präparate weiblicher Patienten schienen eher auf Vasopressin zu reagieren als die Präparate männlicher Patienten. Bei den Nierenarterien dagegen trat ab einer zehnfach geringeren Konzentration als bei der Nierenarterie des Kaninchen eine deutliche Tonuszunahme mit zusätzlichen rhythmischen Kontraktionen auf. Für die Untersuchung der Bedeutung des Vasopressin für den Gefäßtonus menschlicher Nierengefäße, wie es die vorliegenden Ergebnisse andeuten, scheint es kein vergleichbares Tiermodell zu geben.

Bei einigen Nierenarterienepreparaten traten Reaktionen auf Vasopressin bereits bei 0,02mU/ml auf. Die im menschlichen Plasma nachweisbaren Konzentrationen von Vasopressin unter Ruhebedingungen liegen mit 0,001 bis 0,01mU/ml nur geringfügig höher (DOCUMENTA GEIGY [35a]). Somit deutet die große Empfindlichkeit und Maximalreaktion auf Vasopressingabe bei der Nierenarterie und der Unterschied zwischen arteriellen und venösen Gefäßpräparaten auf einen möglichen Einfluß des Vasopressin auf den Tonus der menschlichen Nierenarterie hin.

3.4. Prostaglandine,

Neben Angiotensin II können die Prostaglandine der E- und F-Reihe, die in der Niere gebildet und ins Nierenvenenblut freigesetzt werden, für den Tonus der Nierengefäße von besonderer Bedeutung sein (BAER, 1981 [10]; TOBIAN, 1976 [133]). Sie stehen in enger Wechselwirkung mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (siehe Einleitung). Über die Wirkung dieser Prostaglandine auf mensch-

liche Gefäße ist noch wenig bekannt. Prostaglandin $F_{2\alpha}$, E_1 und E_2 wirken gefäßverengend auf menschliche Koronar- und Cerebralarterien (KULKARNI et al, 1976 [76]; ALLEN et al, 1974 [3]). Widersprüchlich sind die Angaben über den Prostaglandineffekt auf Umbilikalgefäße. Einige Untersucher stellten bei PG E_1 , PG E_2 und PG $F_{2\alpha}$ eine Konstriktion der Nabelarterie und -vene fest (PARK), während auch eine relaxierende Wirkung des PG E_2 auf die Umbilikalarterie berichtet wurde (CLYMAN et al, 1975a u. 1975b [28,29]).

Vergleichende Untersuchungen der Prostaglandine in ihrer Wirkung auf isolierte Gefäßstreifen tierischen Ursprungs zeigten einen biphasischen Verlauf. In geringer Konzentration zwischen 10^{-11} und 10^{-7} g/ml zeigten sie eine relaxierende, in höheren Konzentrationen dagegen eine vasokonstriktorische Wirkung. STRONG und BOHR (1967) [129] beobachteten an verschiedenen Arterien vom Hund Unterschiede in der Reaktion auf Prostaglandine: Bei Koronararterien zeigten die E- und F-Prostaglandine auch bei geringen Konzentrationen eine gefäßverengende Wirkung, während Skelettmuskel und Mesenterialgefäße zuerst mit einer deutlichen Relaxation reagierten, bevor es auch hier bei höheren Konzentrationen zu einer Kontraktion kam. Bei den Nierenarterien dagegen war die anfänglich relaxierende Komponente nur schwach ausgeprägt. Diese spezifischen Reaktionsmuster könnten mit molekularen Unterschieden an postulierten Prostaglandinrezeptoren und der pharmakomechanischen Kopplung zusammenhängen (GREENBERG et al, 1976 [56]). UEDA u. Mit. (1979) [139] dagegen beobachteten an Nierenarterien des Hundes zunächst eine Kontraktion, und bei höheren Konzentrationen eine Erschlaffung durch Prostaglandin E_1 . Unterschiede im Versuchsablauf, bei dem einmal die Prostaglandinzugabe zu vorkontrahierten Präparaten (UEDA et al, 1979 [139]) und zum anderen zu Präparaten mit Ruhetonus (STRONG u. BOHR, 1967 [129]) erfolgte, könnten für die Diskrepanz der Befunde verantwortlich

sein, ebenso wie die Verwendung von Gefäßen mit verschiedenem Durchmesser (UEDA et al, 1979 [139]). B.M.

ALTURA u. B.T. ALTURA (1970) [4] konnten in anderem Zusammenhang bei Gefäßstreifen der Aorta thoracica des Kaninchens zeigen, daß das Verhalten des isolierten Gefäßstreifens von der Entfernung der Entnahmestelle des Gefäßpräparates vom Aortenbogen abhängig war.

SINTETOS u. Mit. (1979) [120] untersuchten kürzlich die Wirkung von PG E_1 und E_2 außer an Nierenarterien auch an Nierenvenen vom Hund und stellten an nicht vorkontrahierten Präparaten eine kontrahierende Wirkung fest. Wenn die Präparate durch Noradrenalin oder KCl vorkontrahiert worden waren, relaxierten die Prostaglandine die Venenpräparate, während die Arterien sich unter den gleichen Bedingungen weiter kontrahierten.

Im Gegensatz zu den tierischen Gefäßpräparaten von Hund und Kaninchen war die menschliche Nierenarterie gegenüber PG E_1 unempfindlich, während die Nierenvene mit einer dosisabhängigen Erschlaffung reagierte.

Da Angiotensin II die Freisetzung von Prostaglandin E fördert, könnte seine Wirkung auf die Vene durch die gleichzeitige Prostaglandinwirkung am Gefäß antagonisiert werden. Auf vergleichbare Mechanismen weisen auch Versuche an Nierenarterien des Hundes hin (TODA u. MIYAZAKI, 1981 [135]).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (10^{-8} bis 10^{-6} g/ml) hatte an der menschlichen Nierenvene wie an der Nierenarterie eine ausschließlich gefäßverengende Wirkung, die durch Indometacin hemmbar war. Die an der Arterie auftretende tonische Rhythmik (siehe weiter oben 2.2.), wie sie auch bei der Rattenaorta auftritt (MICHAILOV et al, 1978b u. 1983a [90,95]), konnte an der Vene nicht beobachtet werden.

Die verschiedenen Wirkungen der E- und F-Prostaglandine können von Bedeutung für die Steuerung der Nierendurchblutung sein. Man fand heraus, daß die E- und F-Prosta-

glandine ineinander umgewandelt werden durch ein Enzym, die PG E_2 -9-keto-Reduktase, das GIMBRONE u. ALEXANDER (1975) [48] auch in der Gefäßwand nachweisen konnten.

Die Rolle der Prostaglandine für die Vermittlung und Modulierung der Hormonwirkungen in verschiedenen Organsystemen ist derzeit noch nicht geklärt. Ihnen scheint jedoch eine ähnliche Bedeutung zuzukommen, wie dem intrazellulären „second messenger System“ der cyclischen Nukleotide.

3.5. Cyclische Nukleotide.

An menschlichen Nierenarterien und -venen führte die Zugabe von dibutyryl-cAMP und auch 8-Brom-cGMP zur Nährlösung zu einer Erschlaffung der Präparate. An der Rattenaorta zeigten die gleichen Substanzen an nicht vorbehandelten Gefäßstreifen dagegen keine Wirkung. Erst bei Kontraktion durch vasoaktive Substanzen (Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin, Prostaglandin $F_{2\alpha}$) folgte der Gabe von cyclischen Nukleotiden eine Erschlaffung. Möglicherweise befanden sich die tierischen Gefäßstreifen in der Versuchsanordnung in einem Zustand nahezu maximaler Relaxation, während die menschlichen Gefäße noch einen geringgradig erhöhten Gefäßtonus aufwiesen.

Theophyllin, das in der Zelle das Enzym Phosphodiesterase und damit den Abbau des c-AMP blockieren soll (CHASIN u. HARRIS, 1976 [27]), wirkt auf die Rattenaorta relaxierend. Es besteht noch Unklarheit, ob Theophyllin neben der Wirkung über die intrazelluläre cAMP-Erhöhung auch eine direkte Eigenwirkung auf den Gefäßmuskel ausübt. Imidazol wiederum aktiviert die Phosphodiesterase und senkt den intrazellulären cAMP-Spiegel (BUTCHER u. SUTHERLAND, 1962 [23]; TRINER et al, 1971 [136]).

Imidazol verstärkte in einer Konzentration, die selbst noch keine kontrahierende Eigenwirkung an der Rattenaorta

zeigte, die Kontraktion nach Vasopressingabe signifikant. Bei Zugabe von Imidazol zu Präparaten, die mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ vorkontrahiert waren, traten neben einer zusätzlichen Kontraktionszunahme auch eine Erhöhung der Empfindlichkeit der Präparate gegenüber Imidazol auf, verglichen mit der alleinigen Imidazolwirkung. Die hemmende Wirkung von Imidazol auf die cAMP-Bildung scheint die Wirkung kontrahierender Substanzen zu verstärken.

Anhand der Ergebnisse mit Theophyllin, c-AMP und c-GMP lassen sich Gemeinsamkeiten der verwendeten vasoaktiven Substanzen in ihrer Beziehung zum intrazellulären „second messenger System“ vermuten. Das Ausmaß der relaxierenden Wirkung war dabei sowohl abhängig von der Konzentration der Nukleotide oder des Theophyllins, als auch von der Konzentration der zur Vorkontraktion verwendeten Stoffe. Dies wurde von KREYE u. G. SCHULTZ (1972) [73] an der Rattenaorta mit cAMP-Derivaten ebenfalls beobachtet. Der intrazelluläre c-AMP-Gehalt des glatten Gefäßmuskels stieg bei beta-sympathomimetischer Relaxation an und fiel bei Kontraktion durch Angiotensin II ab, wobei diese Effekte über eine Beeinflussung der Adenylatcyclase vermittelt sein sollen (VOLLICER u. HYNIE, 1971 [147]; SCHEID et al, 1979 [115]).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ zeigte an der Vena saphena (DUNHAM et al, 1974 [37]) und an Pulmonalvenen vom Hund, nicht aber bei Pulmonalarterien, eine Kontraktion ohne Beeinflussung des c-AMP-Spiegels, während Prostaglandin E_1 an diesen Gefäßen eine Relaxation mit Erhöhung der intrazellulären c-AMP-Konzentration bewirkte (KADOWITZ et al, 1975 [70]). Menschliche Umbilikalarterien reagierten gegenüber den Prostaglandinen in gleicher Weise (CLYMAN et al, 1975a u.b [28,29]). Prostaglandin E_1 soll die Adenylatcyclase stimulieren.

Versuche mit verschiedenen c-GMP-Derivaten an der Rattenaorta zeigten eine Erschlaffung der mit Noradrenalin

vorkontrahierten Präparate (K.D. SCHULTZ et al, 1979 [116]), ebenso wie die hier vorliegenden Ergebnisse. Andererseits wurde an der Rattenaorta eine aktivierende Wirkung des Angiotensin II auf die Guanylatcyclase beobachtet (VESELY, 1981 [146]), was als Hinweis auf die Vermittlung der Kontraktion durch c-GMP gedeutet wurde (N.D. GOLDBERG et al, 1975 u. 1977 [51,52]). Die Guanylatcyclase könnte aber auch eine gegenregulatorische Funktion haben, so daß durch die Erhöhung der intrazellulären c-GMP-Konzentration der Kontraktion durch Angiotensin II entgegengesteuert wird.

Bei der Deutung der Versuche über die Beteiligung der cyclischen Nukleotide an Reaktionen der glatten Muskelzellen spielt der Zeitfaktor eine große Rolle: es sind meist nur eingeschränkte Aussagen möglich, ob die Hormonwirkung ursächlich durch eine Änderung des intrazellulären Gehalts an cyclischen Nukleotiden vermittelt wurde, oder der c-AMP-Spiegel sich sekundär als Reaktion auf eine hormoninduzierte Kontraktion oder Erschlaffung geändert hat. Letztlich mögen auch individuelle Unterschiede der verschiedenen Gefäßpräparate, bedingt durch die Spezies und die Herkunft aus verschiedenen Regionen des Organkreislaufs hier eine beträchtliche Rolle spielen. So war z.B. an den menschlichen Nierenarterien und -venen eine synergistische Wirkung von c-AMP und c-GMP beobachtet worden, während an menschlichen Uteringefäßen antagonistische Effekte auftraten (SRIVASTAVA et al, 1981 [128]). Außerdem sind Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der für die second messenger Wirkung wichtigen Enzyme bekannt: Die Phosphodiesterase schien in peripheren Gefäßen der Ratte weniger aktiv als in der Aorta zu sein (TRINER et al, 1972 [137]); Venen zeigten durchweg geringere Aktivitäten dieses Enzyms als die Arterien (KRAMER u. HARDMAN, 1980 [72]).

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde durch systematische Untersuchung der mechanischen Aktivität (isotone Aufnahme) isolierter menschlicher Nierenarterien und -venen aus Operationsmaterial deren Eignung als Modell für die experimentelle Urologie gezeigt. Nahezu alle Venenpräparate (63 von 64 Präparaten) erwiesen sich als verwendbar, d.h. sie reagierten auf Hormone oder Kaliumchlorid, wobei über 60% spontan aktiv waren. Von den Nierenarterienpräparaten waren dagegen nur etwa 50% (n=48) verwendbar; sie zeigten keine spontane Aktivität. Veränderungen der ionalen Konzentrationen von Natrium, Kalzium, Kalium und Magnesium in der physiologischen Lösung beeinflussten die mechanische Aktivität und hormonelle Ansprechbarkeit (z.B. auf Noradrenalin), wie es in gleicherweise von anderen isolierten Gefäßpräparaten in der Literatur beschrieben worden ist.

Die Nierengefäße reagieren gegenüber vasoaktiven Hormonen sehr empfindlich. Besonders auffallend ist die vaso-konstriktorische Wirksamkeit von Angiotensin II bei der Nierenvene in Konzentrationen, wie sie in ähnlicher Größenordnung auch im menschlichen Blutplasma gefunden werden (ca. 10^{-11} g/ml), während die Nierenarterien erst bei tausendfach höheren Konzentrationen schwach reagierten. Die Nierenarterie war gegenüber Vasopressin sehr empfindlich: Konzentrationen von 0.02 - 0.1mU/ml riefen anhaltende Kontraktionen hervor. Die Nierenvene hatte auf dieses Peptidhormon nur gering reagiert.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$, Vasopressin, Histamin und Serotonin, riefen in bestimmten „kritischen“ Konzentrationen langsame tonische rhythmische Kontraktionen der Nierenarterien hervor (Frequenz 5-10/Stunde; Dauer 3-5 Minuten). Die Venen wiesen diese Rhythmik nicht auf, zeigten aber eine Spontanaktivität mit phasischen Kontraktionen (Frequenz 40-60/Stunde).

Es wurden Unterschiede in der hormonellen Ansprechbarkeit zwischen den menschlichen Nierengefäßen und tierischen Präparaten (Rattenaorta, Kaninchenaorta und -nierenarterie) beobachtet. Die mechanische Aktivität der menschlichen und tierischen Gefäßpräparate wurde durch Substanzen mit Wirkung auf das c-AMP-System beeinflusst (cAMP, cGMP, Theophyllin, Imidazol).

Abschließend wurde die Verwendbarkeit von isolierten menschlichen Nierengefäßen für die experimentelle Urologie bzw. für physiologische, pharmakologische und toxikologische Untersuchungen und die Übertragbarkeit tierischer Versuchsergebnisse auf den Menschen diskutiert. Die mögliche Rolle der tonischen und rhythmischen Wirkungen der vasoaktiven Hormone auf die Nierengefäße für die Regelung des Organkreislaufs der Niere in vivo wurde dargestellt. Auf Grund der hemmenden Wirkung von Indometacin (einem Prostaglandinsynthesehemmer) wurde auf die mögliche Beteiligung der Prostaglandine an der Rhythmogenese in den Nierenarterienpräparaten und der Rattenaorta hingewiesen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHLQUIST, R.P.
Study of adrenotropic receptors.
Am.J.Physiol. 153, 586-600, 1948.
2. AIKEN, J.W., J.R. VANE.
Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin.
J.Pharmacol.Exptl.Ther. 184, 678-687, 1973.
3. ALLEN, G.S., L.M. HENDERSON, S.N. CHOU, L.A. FRENCH.
Cerebral arterial spasm. 1. In vivo contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries.
J.Neurosurg. 40, 433-441, 1974.
4. ALTURA, B.M., B.T. ALTURA.
Heterogeneity of drug receptors in different segments of rabbit thoracic aorta.
Eur.J.Pharmacol. 12, 44-52, 1970.
5. ALTURA, B.M., D. MALAVIYA, C.F. REICH, L.R. ORKIN.
Effects of vasoactive agents on isolated human umbilical arteries and veins.
Am.J.Physiol. 222, 345-355, 1972.
6. ANDERSON, W.P., P.J. KORNER, S.E. SELIG.
Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusion of noradrenaline in conscious dogs.
J.Physiol.(London) 321, 21-30, 1981.

7. ANDREWS, C.E. JR., B.M. BRENNER.
Relative contributions of arginine-vasopressin and angiotensin II to maintenance of systemic arterial pressure in the anesthetized water-deprived rat.
Circulation Res. 48, 254-258, 1980.
8. ANGAARD, E., S. BERGSTRÖM.
Biological effects of an unsaturated trihydroxy acid (PG F_{2α}) from normal swine lung.
Acta Physiol.Scand. 58, 1-12, 1963.
9. AUKLAND, K.
Renal blood flow.
Int.Rev.Physiol. 11, 23-79, 1976.
10. BAER, P.G.
The contribution of prostaglandins to renal blood flow maintenance is determined by the level of activity of the renin-angiotensin system.
Life Sci. 28, 587-593, 1981.
11. BAUDOUIN-LEGROS, M., P. MEYER.
Effects of angiotensin, catecholamines and cyclic AMP on calcium storage in aortic microsomes.
Brit.J.Pharmacol. 47, 377-385, 1973.
12. BIAMINO, G., P. KRUCKENBERG.
Synchronization and conduction of excitation in the rat aorta.
Am.J.Physiol. 217, 376-382, 1969.
13. BLAIR-WEST, J.R.
Renin-angiotensin system and sodium metabolism.
Int.Rev.Physiol. 11, 95-143, 1976.

14. BLAUSTEIN, M.P.
Sodium ions, calcium ions, blood pressure, and hypertension: a reassessment and a hypothesis.
Am.J.Physiol. 232, C165-C173, 1977.
15. BOHR, D.F.
Angiotensin on vascular smooth muscle.
In: Angiotensin. Eds. J.H. Page, F.M. Bumpus. New York: Springer, 1974, S.424-440.
16. BOHR, D.F., E. UCHIDA.
Individualities of vascular smooth muscles in response to angiotensin.
Circulation Res. 20 u. 21 (Suppl. II), 135-143, 1967.
17. BOZLER, E.
Conduction automaticity and tonus of visceral muscles.
Experientia 4, 213-218, 1948.
18. BOZLER, E.
Role of calcium in initiation of activity of smooth muscle
Am.J.Physiol. 216, 671-674, 1969.
19. BRUMFITT, W., R.H. HEPTINSTALL.
Experimental pyelonephritis: The effect of renal vein constriction on bacterial localisation and multiplication in the rat kidney.
Brit.J.Exp.Path. 40, 145, 1959.
20. BÜLBRING, E.
Electrical activity in intestinal smooth muscle.
Physiol.Rev. 42 (Suppl.5), 160-174, 1962.

21. BUNAG, R.D., I.H. PAGE, J.W. MCCUBBIN.
Inhibition of renin release by vasopressin and
angiotensin.
Cardiovas.Res. 1, 67-73, 1967.
22. BURTON, A.C.
Physical principles of circulatory phenomena: the
physical equilibria of the heart and blood vessels.
In: Handbook of Physiology, Sect.2: Circulation,
Vol.I, Washington: American Physiological Society
1963, S.85.
23. BUTCHER, R.W., E.W. SUTHERLAND.
Adenosine 3',5'-phosphate in biological materials.
I. Purification and properties of cyclic
3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this
enzyme to characterize adenosine 3',5'-phosphate in
human urine.
J.Biol.Chem. 237, 1244-1250, 1962.
24. CALDICOTT, W.J.H., N.K. HOLLENBERG, H.L. ABRAMS.
Characteristics of response of renal vascular bed to
contrast media.
Invest.Radiol. 5, 539-547, 1970.
25. CARSTEN, M.E., J.D. MILLER.
Effects of prostaglandins and oxytocin on calcium
release from a uterine microsomal fraction.
J.Biol.Chem. 252, 1576-1581, 1977.
26. CHAND, N., P. EYRE.
Classification and biological distribution of histamine
receptor sub-types.
Agents & Actions 5, 277-295, 1975.

27. CHASIN, M., D.N. HARRIS.
Inhibitors and activators of cyclic nucleotide phosphodiesterase.
Adv.Cyclic Nucl.Res. 7, 225-264, 1976.

28. CLYMAN, R.I., A.S. BLACKSIN, V.C. MANGANIELLO, M. VAUGHAN.
Oxygen and cyclic nucleotides in human umbilical artery.
Proc.Natl.Acad.Sci.US 72, 3883-3887, 1975.

29. CLYMAN, R.J., J.A. SANDLER, V.C. MANGANIELLO, M. VAUGHAN.
Guanosine 3',5'-monophosphate and adenosine 3',5'-monophosphate content of human umbilical artery.
J.Clin.Invest. 55, 1020-1025, 1975.

30. CONNOR, J.A., C.L. PROSSER, W.A. WEEMS.
A study of pacemaker activity in intestinal smooth muscle.
J.Physiol.(London) 240, 671-701, 1974.

31. COOK, D.A., D.W. IWANOW.
Responses of rabbit renal artery to histamine: receptor type and temperature dependence.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 58, 306-309, 1979.

32. COWLEY, A.W., T.E. LOHMEIER.
Changes in renal vascular sensitivity and arterial pressure associated with sodium intake during long-term intrarenal norepinephrine infusion in dogs.
Hypertension 1, 549-558, 1979.

33. CROFTON, J.T., L. SHARE, R.E. SHADE, W.J. LEEKNOWN, M. MANNING, W.H. SAWYER.
The importance of vasopressin in the development and maintenance of DOC-salt hypertension in the rat.
Hypertension 1, 31-38, 1979.
34. DEVINE, C.E., A.V. SOMLYO, A.P. SOMLYO.
Sarcoplasmatic reticulum and excitation-contraction coupling in mammalian smooth muscle.
J.Cell Biol. 52, 690-718, 1972.
35. DISALVO, J., C. FELL.
Effects of angiotensin on canine renal blood flow.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 133, 1432-1434, 1970.
- 53a. DOCUMENTA GEIGY: WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN.
7.Aufl. Basel: J.R. Geigy AG, 1968.
36. DUCHARME, D.W., J.R. WEEKS, R.G. MONTGOMERY.
Studies on the mechanism of the hypertensive effect of prostaglandin F_{2alpha}.
J.Pharmacol.Exptl.Ther. 160, 1-10, 1968.
37. DUNHAM, E.W., M.K. HADDOX, N.D. GOLDBERG.
Alteration of vein cyclic 3',5' nucleotide concentration during changes in contractility.
Proc.Natl.Acad.Sci.US 71, 815-819, 1974.
38. DUNHAM, E.W., B.G. ZIMMERMAN.
Release of prostaglandin-like material from dog kidney during nerve stimulation.
Amer.J.Physiol. 219, 1279-1285, 1970.

39. DUNN, M.J., H.P. GREELY, H. VALTIN, L.B. KINTER,
R. BEEUWKES III.
Renal excretion of prostaglandins E₂ and F₂alpha
in diabetes insipidus rats.
Am.J.Physiol. 235, E624-E627, 1978.
40. DUNN, M.J., V.L. HOOD.
Prostaglandins and the kidney.
Am.J.Physiol. 233, F169-F184, 1977.
41. DYER, D.C., E.D. GOUGH.
Comparative actions of selected vasoactive drugs on
isolated human uterine arteries.
Am.J.Obstet.Gynec. 111, 820-825, 1971
42. ERSPAMER, V. (Hrsg.).
5-Hydroxytryptamine and related indolealkylamines.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Hgg.
O. Eichler, A. Farah. Vol. XIX. Berlin: Springer, 1966.
43. FERRARIO, C.M., C.J. DICKINSON, J.W. MCCUBBIN.
Central vasomotor stimulation by angiotensin.
Clin.Sci. 39, 239-245, 1970.
44. FERRARIO, C.M., P.L. GILDENBERG, J.W. MCCUBBIN.
Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the
central nervous system.
Circulation Res. 30, 257-262, 1972.
45. FITZSIMMONS, J.T.
Thirst.
Physiol.Rev. 52, 468-561, 1972.
46. FOURMAN, J., D.B. MOFFAT.
The blood vessels of the kidney.
Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1971.

47. FURCHGOTT, R.F., S. BHADRAKOM.
Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine,
isoproterenol, sodium nitrite and other drugs.
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 108, 129, 1953.
48. GIMBRONE, M.A.JR., R.W. ALEXANDER.
Angiotensin II stimulation of prostaglandin production
in cultured human vascular endothelium.
Science 189, 219-220, 1975.
49. GODFRAIND, T.
Réponse contractile de muscles lisses isolés à des
stimulations répétées par l'angiotensine.
Arch.Int.Pharmacodyn. 176, 464-467, 1968.
50. GOLDBERG, M.R., P.D. JOINER, A.L. HYMAN, P.J. KADOWITZ.
Unusual venoconstrictor effects of angiotensin II.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 149, 707-713, 1975.
51. GOLDBERG, N.D., M.K. HADDOX.
Cyclic GMP metabolism and involvement in biological
regulation.
Ann.Rev.Bioch. 46, 823-896, 1977.
52. GOLDBERG, N.D., M.K. HADDOX, S.E. NICOL, D.B. GLASS,
C.H. SANFORD, F.A. KUEHL JR., R. ESTENSEN.
Biological regulation through opposing influences of
cyclic GMP and cyclic AMP: the Yin Yang hypothesis.
Adv.Cyclic Nucl.Res. 5, 307-330, 1975.
53. GOLENHOFEN, K.
Electrophysiological studies on spontaneous activity
of vascular smooth muscle.
In: Vascular smooth muscle. Ed. E. Betz. Berlin:
Springer, 1972, S.1-2.

54. GOODFRIEND, T.L., R.U. SIMPSON.
Angiotensin receptors in bovine umbilical artery and
their inhibition by nonsteroidal anti-inflammtory
drugs.
Br.J.Pharmac. 72, 247-255, 1981.

55. GOUGH, E.D., D.C. DYER.
Responses of isolated human uterine arteries to
vasoactive drugs.
Am.J.Obstet.Gynec. 110, 625-629, 1971.

56. GREENBERG, S., P.J. KADOWITZ, J.P. LONG, W.R. WILSON.
Studies on the nature of a prostaglandin receptor in
canine and rabbit vascular smooth muscle.
Circulation Res. 39, 66-76, 1976.

57. GUYTON, A.C.
Textbook of medical physiology.
Philadelphia: Saunders, 1981 (6.Aufl.).

58. HAAK, D., J. MOEHRING.
Vasopressin-mediated bloodpressure response to
intraventricular injection of angiotensin II in the
rat.
Pflügers Arch. 373, 167-173, 1978.

59. HERMSMEYER, K.
Multiple pacemaker sites in spontaneously active
vascular muscle.
Circulation Res. 33, 244-251, 1973.

60. HIERHOLZER, K.
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.
In: Physiologie des Menschen. Hrsg. O.H. Gauer, K.
Kramer, R. Jung. Bd.20 Endokrinologie III. München:
Urban.& Schwarzenberg, 1977, S.219-261.

61. HOLLENBERG, N.K., H.S. SOLOMON, D.F. ADAMS,
H.L. ABRAMS, J.P. MERRIL.
Renal vascular responses to angiotensin and norepi-
nephrine in normal man: Effect of sodium intake.
Circulation Res. 31, 750-757, 1972.
62. HOLMAN, M.E.
Membrane potentials recorded with high resistance
micro-electrodes; and the effects of changes in ionic
environment on the electrical and mechanical activity
of the smooth muscle of the taenia coli of the
guinea-pig.
J.Physiol.(London) 141, 464-488, 1958.
63. HURWITZ, L., P. JOINER, S. VON HAGEN.
Calcium pools utilized for contraction in vascular
smooth muscle.
Am.J.Physiol. 213, 1299-1304, 1967.
64. JOHANNSSON, B., D.F. BOHR.
Rhythmic activity in smooth muscle from small
subcutaneous arteries.
Am.J.Physiol. 210, 801-806, 1966.
65. JOHANNSSON, B., B. LJUNG.
Spread of excitation in the smooth muscle of the rat
portal vein.
Acta Physiol.Scand. 70, 312-322, 1967.
66. JOHANNSSON, B., A.P. SOMLYO.
Electrophysiology and excitation-contraction coupling.
In: Handbook of Physiology, Sect. 2: The
Cardiovascular System, Vol. II: Vascular Smooth
Muscle. Eds. D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks jr.
Bethesda, Maryland: American Physiological Society,
1980, S.301-323.

67. JOHANSSON, B., H. SPARKS, B. BIBER.
The escape of the renal blood flow response during
sympathetic nerve stimulation.
Angiologica 7, 333-343, 1970.

68. JONES, R.K., A.P. SHAPIRO.
Increased susceptibility to pyelonephritis during
acute hypertension by angiotensin II and
norepinephrine.
J.Clin.Invest. 42, 179-186, 1963.

69. JONSSON, O.
Extracellular osmolality and vascular smooth muscle
activity.
Acta Physiol.Scand.(Suppl.) 359, 1-48, 1970.

70. KADOWITZ, P.J., P.D. JOINER, A.L. HYMAN, W.J. GEORGE.
Influence of prostaglandins E₁ and F_{2alpha} on
pulmonary vascular resistance, isolated lobar vessels,
and cyclic nucleotide levels.
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 192, 677-687, 1975.

71. KHAIRALLAH, P.A., I.H. PAGE, F.M. BUMPUS, R.K. TÜRKER.
Angiotensin tachyphylaxis and its reversal.
Circulation Res. 19, 247-254, 1966.

72. KRAMER, G.L., J.G. HARDMAN.
Cyclic nucleotides and blood vessel contraction.
In: Handbook of Physiology, Sect. 2: The
Cardiovascular System, Vol. II: Vascular Smooth
Muscle. Eds. D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks jr.
Bethesda, Maryland: American Physiological Society,
1980, S.179-199.

73. KREYE, V.A.W., G. SCHULTZ.
Inhibition of norepinephrine-, angiotensin II-, and vasopressin-induced contraction of smooth muscle by acyl derivatives of adenosine-3',5'-monophosphate.
Eur.J.Pharmacol. 18, 297-302, 1972.
74. KRIZ, W., J.M. BARRETT, S. PETER.
Renal Vasculature.
Int.Rev.Physiol. 11, 1-21, 1976.
75. KÜMPER, H.J., M.C. MICHAÏLOV, W. KILCHENSTEIN, H. MEISSNER, H. GRINDLER-GREIMEL.
Drug receptors in human uterine and ovarian blood vessels.
8th Intern.Congr.Pharmacology, Tokyo, 1981,
Proceedings S.787.
76. KULKARNI, P.S., R. ROBERTS, P. NEEDLEMAN.
Paradoxical endogenous synthesis of a coronary dilating substance from arachidonate.
Prostaglandins 12, 337-353, 1976.
77. LEE, J., H. KAMMERGIESSER, J. O'TOOLE, E. WESTURA.
Hypertension and the renomedullary prostaglandins: A human study of the antihypertensive effects of PG E₁.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 180, 219-240, 1971.
78. LEONHARDT, H.
Harnorgane.
In: Taschenatlas der Anatomie. Hgg. W. Kahle, H. Leonhardt, W. Platzer. Bd. 2. Innere Organe.
Stuttgart: Thieme, 1973 (2. Aufl.), S.236-255.

79. LIEBAU, H., A. DISTLER, H.P. WOLFF.
Untersuchungen zur indirekten sympathomimetischen
Wirkung von Angiotensin an isolierten Blutgefäßen.
Klin.Wschr. 44, 322-326, 1966.
80. LIPSON, L.C., G.W. SHARP.
Effect of prostaglandin E_1 on sodium transport and
osmotic water flow in toad bladder.
Am.J.Physiol. 220, 1046-1052, 1971.
81. LUTZ, J., H. HEINRICH.
Vergleich des vaskulären Escape-Phänomens an der
intestinalen und renalen Strombahn bei nervaler sowie
humoraler Auslösung.
Pflügers Arch. 339, 37-48, 1973.
82. LYRDAL, F., W. STAUBITZ.
The influence of the vagus nerve on the renal blood
flow.
Invest. Urol. 9, 511, 1972.
83. MA, T.S., D. BOSE.
Sodium in smooth muscle relaxation.
Am.J.Physiol. 232, C59-C66, 1977.
84. MAGUIRE, M.E., E.M. ROSS, A.G. GILMAN.
Beta-adrenergic receptor: ligand binding properties
and the interaction with adenylat cyclase.
Advan.Cyclic Nucleotide Res. 8, 1-83, 1977.
85. MALVIN, R.L.
Possible role of the renin-angiotensin system in the
regulation of antidiuretic hormone secretion.
Fed.Proc. 30, 1383-1386, 1971.

86. MCKENNA, O.C., E.T. ANGELAKOS.
Acetylcholinesterase-containing nerve fibers in the
canine kidney.
Circulation Res. 23, 645-651, 1968.
87. MEISSNER, H.
Pharmakophysiologische Unteesuchungen intraoperativ
entnommener Aa. und Vv. uterinae et ovaricae. Ein
Modell zur experimentellen Gynäkologie.
Dissertation, Univ. München, 1983.
88. MERRIL, J.E., M.J. PEACH, J.P. GILMORE.
Angiotensin I conversion in the kidney and its
modulation by sodium balance.
Amer.J.Physiol. 224, 1104-1108, 1973.
89. MICHAILOV, M.C.
Die Verstärkung der pressorischen Vasopressinreak-
tion durch 2-Mercaptoäthylguanidin bei der Ratte.
Experientia 25, 621-622, 1969.
90. MICHAILOV, M.C., H. DAHLHEIM, U.E. WELSCHER, G.
WERNER, I. PRECHTER.
Rhythmic activity of isolated vascular smooth muscles
induced by prostaglandins, angiotensin and other
hormones.
29.Congr.Int.Union Physiol.Sci., Sydney, 1983a
(Poster).
- 90a. MICHAILOV, M.C., H. DAHLHEIM, G. WERNER, E. NEU, D.
MARTIN.
Rhythmic activity of isolated human renal and uterine
vessels and rat aorta in response to hormones.
60.Tagung d. Dt. Physiolog. Ges., Dortmund, 1984a,
Book of Abstracts S.R15.

- 90b. MICHAILOV, M.C., H. DAHLHEIM, G. WERNER, M. NÜSSEL,
H. GRINDLER-GREIMEL.
High sensitivity of isolated human renal vessels and
rat aorta to angiotensin, vasopressin, and
prostaglandins.
Int.Congr.Pharmacol., London, 1984b, Book of Abstracts
S.1672P.
91. MICHAILOV, M.C., E. ELSÄSSER, H.J. KÜMPER.
X-ray induced reactions in human vascular smooth
muscle.
6th Int.Biophysic.Congr., Kyoto, 1978a, Book of
abstracts S.231.
- 91a. MICHAILOV, M.C., E. ELSÄSSER, B. SEIERMANN, G.
HOHLBRUGGER, E. NEU, I. PRECHTER.
Die motorische Reaktion isolierter Präparate des
menschlichen Detrusor vesicae nach elektrischer
Neurostimulation und ihre pharmakologische
Beeinflussung.
In: Experimentelle Urologie. Hrsg. R. Harzmann et al.
Berlin: Springer, 1985, S.93-103.
92. MICHAILOV, M.C., W. FELIX, U.E. WELSCHER.
Effects of buphenin on the rat portal vein.
Indian J.Physiol.Pharmacol. 23, 254-260, 1979.
93. MICHAILOV, M.C., G. HOHLBRUGGER, W. SCHNEIDER.
Changes in the mechanical and electrical activity of
detrusor muscle (human and guinea-pig) after cyclic
nucleotides (cAMP, cGMP), Urol^R, and other drugs.
Urol.Res. 8, 236-237, 1980.

94. MICHAILOV, M.C., A.B. MURRAY, F. ZETTLER, H.W.
GRINDLER-GREIMEL.
Differences in the physiological response and
ultrastructure of human and guinea pig vas deferens.
Effects of prostaglandins, irradiation, and
temperature.
Urol.Int. 38, 234-242, 1983b.
95. MICHAILOV, M.C., I. PRECHTER.
Thermo-induced mechanical reactions in isolated human
and animal vascular smooth muscles (Abstract).
6.Int.Biophysics Congr., Kyoto, 1978b, Book of
abstracts, S.157.
96. MICHAILOV, M.C., U.E. WELSCHER, I. PRECHTER.
X-ray-induced reactions of vascular smooth muscle
preparations.
Proc.Int.Union.Physl.Sci. 11, S.273 (Abstr.817), 1974.
97. MICHAILOV, M.C., U.E. WELSCHER, I. PRECHTER.
Comparative pharmacophysiological studies of the
contractile effect of prostaglandins on vascular
smooth muscle preparations (Abstract).
7.Int.Congr.Pharmacology, Paris, 1978c. Book of
abstracts, S.682.
98. MIMRAN, A., L. GUIOD, N.K. HOLLENBERG.
The role of angiotensin in the cardiovascular response
to salt restriction.
Kidney Int. 5, 348-355, 1974.
99. MOEHRING, J.
Renin-Angiotensin und Vasopressin in der Pathogenese
des malignen Hochdrucks.
Verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforsch. 43, 157-166, 1977.

100. MOEHRING, J.
Neurohypophyseal vasopressor principle: Vasopressor
Hormone as well as antidiuretic hormone?
Klin.Wschr. 56 (Suppl. I), 71-79, 1978.
101. MOSLER, K.H., R. CZEKANOWSKI.
Über den Einfluß kontrahierender und hemmender
Substanzen auf Myometrium und Gefäßstreifen des
menschlichen nichtschwangeren Uterus in vitro. II.
Teil.
Arch.Gynäk. 215, 53-62, 1973.
102. NEEDLEMAN, P., P.C. ISAKSON.
Intrinsic prostaglandin biosynthesis in blood vessels.
In: Handbook of Physiology, Sect. 2: The
Cardiovascular System, Vol. II: Vascular Smooth
Muscle. Eds. D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks jr.
Bethesda, Maryland: American Physiological Society,
1980, S.613-633.
103. NETTER, F.H.
Kidney, ureter, and urinary bladder.
In: The CIBA Collection of medical illustrations.
Vol.VI. Summit: CIBA Pharmaceutical Company, 1973,
S.15-19.
104. NGUYEN DUONG, H., U. VOSS, K. BRECHT.
Functional characterization of different, isolated
human blood vessels.
Proc.Int.Union Physiol.Sci. 13, S.548 (Abstr. 1625),
1977.
105. NIMMO, H.G., P. COHEN.
Hormone control of protein phosphorylation.
Advan.Cyclic Nucleotide Res. 8, 145-266, 1977.

106. NIMWEGEN, D. VAN, D.C. DYER
The action of vasopressors on isolated uterine arteries.
Am.J.Obstet.Gynec. 118, 1099-1103, 1974.
107. NORTHOVER, B.J.
The effect of anti-inflammatory drugs on vascular smooth muscle.
Br.J.Pharmac.Chemother. 31, 483-493, 1967.
108. NORTHOVER, B.J.
The effects of indomethacin on calcium, sodium, potassium and magnesium fluxes in various tissues of the guinea pig.
Br.J.Pharmac. 45, 651-659, 1972.
109. PARK, M.K., C. RISHOR, D.C. DYER.
Vasoactive actions of prostaglandins and serotonin on isolated human umbilical arteries and veins.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 50, 393-399, 1972.
110. PEACH, M.J.
Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action.
Physiol.Rev. 57, 313-370, 1977.
111. RABITO, S.F., O.A. CARRETERO, A.G. SCICLI
Evidence against a role of vasopressin in the maintenance of high blood pressure in mineralocorticoid and renovascular hypertension.
Hypertension 3, 34-38, 1981.
112. ROBISON, G.A., R.W. BUTCHER, E.W. SUTHERLAND
Cyclic AMP.
New York, Academic, 1971.

113. SASAKI, H., T. KAWASAKI, M. OKUMURA, T. ASANO, K. ABE,
K. ARAKAWA
Bartter's syndrome: Effect of indomethacin on pro-
staglandins, urinary kallikrein, renin-angioten-
sin-aldosterone system, and the response to
angiotensin II antagonist.
Endocrinol.Japon. 27, 417-429, 1980.
114. SATOH, S., B.G. ZIMMERMAN
Influence of the renin-angiotensin system on the
effect of prostaglandin synthesis inhibitors in the
renal vasculature.
Circulation Res. 36 u. 37 (Suppl. I) 89-98, 1975.
115. SCHEID, C.R., T.W. HONEYMAN, F.S. FAY.
Mechanism of beta-adrenergic relaxation of smooth
muscle.
Nature 277, 32-36, 1979.
116. SCHULTZ, K.-D., E. BÖHME, V.A.W. KREYE, G. SCHULTZ
Relaxation of hormonally stimulated smooth muscular
tissues by the 8-Bromo derivative of cyclic GMP.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 306, 1-9, 1979
117. SIEGENTHALER, W., U. VERAGUT, C. WERNING.
Blutdruck.
In: Klinische Pathophysiologie (Hrg. W. Siegenthaler).
Thieme, Stuttgart, 1976, S.617-639.
118. SILVA, M.R.E. (Hrsg.).
Histamine II and anti-histaminics.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Hgg.
G.V.R. Born, O. Eichler, A. Farah, H. Herken, A.D.
Welch. Vol.XVIII/2. Berlin: Springer, 1978.

119. SITRIN, M.D., D.F. BOHR.
Ca and Na interaction in vascular smooth muscle contraction.
Am.J.Physiol. 220, 1124-1128, 1971.
120. SINTETOS, A.L., P.M. BOLGER, P.W. RAMWELL.
Effects of prostacyclin on isolated canine renal artery and vein.
In: Prostacyclin. Eds. J.R. Vane, S. Bergström. New York: Raven Press, 1979. S.269-274.
121. SOMLYO, A.P., C.E. DEVINE, A.V. SOMLYO, S.R. NORTH.
Sarcoplasmatic reticulum and the temperature-dependent contraction of smooth muscle in calcium-free solutions.
J.Cell Biol. 51, 722-741, 1971.
122. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO.
Vascular smooth muscle. I. Normal structure, pathology, biochemistry and biophysics.
Pharmacol.Rev. 20, 197-172, 1968.
123. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO.
Vascular smooth muscle. II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels.
Pharmacol.Rev. 22, 249-353, 1970.
124. SOMLYO, A.V.
Ultrastructure of vascular smooth muscle.
In: Handbook of Physiology, Sect. 2: The Cardiovascular System, Vol. II: Vascular Smooth Muscle. Eds. D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks jr. Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 1980, S.33-67.

125. SOMLYO, A.V., A.P. SOMLYO.
Electromechanical and pharmacomechanical coupling in
vascular smooth muscle.
J.Pharm.Exptl.Ther. 159, 129-145, 1968.
126. SOMLYO, A.V., C. WOO, A.P. SOMLYO.
Responses of nerve-free vessels to vasoactive amines
and polypeptides.
Am.J.Physiol. 208, 748-753, 1965.
127. SPERTINI, F., H.R. BRUNNER, B. WAEBER, H. GAVRAS
The opposing effects of chronic angiotensin-conver-
ting enzyme blockade by captopril on the response to
exogenous angiotensin II and vasopressin vs.
norepinephrine in rats.
Circulation Res. 48, 612-618, 1981.
128. SRIVASTAVA, A., L. SCHACHINGER, H.J. KÜMPER,
M.C. MICHAÏLOV.
Physiological activity of irradiated and non-irradiated
dibutyryl cyclic adenosine monophosphate (Dib-c-AMP)
on human genital vessels as compared to animal tissue.
16th Annual Meeting of the Europ.Soc. for Rad.Biol.,
Krakau, 1981, Book of abstracts S.146.
129. STRONG, C.G., D.F. BOHR
Effects of prostaglandins E_1 , E_2 , A_1 , and
 $F_{1\alpha}$ on isolated vascular smooth muscle.
Am.J.Physiol. 213, 725-733, 1967.
130. SU, C., J.A. BEVAN, R.C. URSILLO.
Electrical quiescence of pulmonary artery smooth
muscle during sympathomimetic stimulation.
Circulation Res. 15, 20-27, 1964.

131. SUTHERLAND, E.W., T.W. RALL
The relation of adenosine-3',5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.
Pharmacol.Rev. 12, 265-299, 1960.
132. THURAU, K.
Renal hemodynamics.
Am.J.Med. 36, 698-719, 1964.
133. TOBIAN, L.
Renal prostaglandins in relation to sodium metabolism, renal blood flow, and hypertension.
Int.Rev.Physiol. 11, 81-94, 1976.
134. TODA, N., M. MYAZAKI.
Regional and species differences in the response of isolated arteries to angiotensin II.
Jap.J.Pharmacol. 28, 495-497, 1978.
135. TODA, N., M. MYAZAKI.
Angiotensin-induced relaxation in isolated dog renal and cerebral arteries.
Am.J.Physiol. 240, H247-H254, 1981.
136. TRINER, L., G.G. NAHAS, Y. VULLIEMOZ, N.I.A. OVERWEG, M. VEROSKY, D.V. HABIF, S.H. NGAI
Cyclic AMP and smooth muscle function.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 185, 458-476, 1971.
137. TRINER, L., Y. VULLIEMOZ, M. VEROSKY, W.M. MANGER
Adenyl cyclase-phosphodiesterase system in arterial smooth muscle.
Life Sci.(Part I) 11, 817-824, 1972.

138. TRINER, L., Y. VULLIEMOZ, M. VEROSKY, W.M. MANGER.
Cyclic adenosine monophosphate and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats.
Biochem.Pharmacol. 24, 743-745, 1975.
139. UEDA, S., K. Ikegami, M. SAKANASHI, K. YONEMURA.
Effects of prostaglandin E_1 on isolated dog renal artery.
Urology 14, 646-651, 1979.
140. UEDA, S., K. Ikegami, K. YONEMURA, M. SAKANASHI.
Potassium-induced automaticity of isolated human renal artery.
Jap.J.Pharmacol. 31, 134-136, 1981.
141. UEDA, S., K. Ikegami, K. YONEMURA, M. SAKANASHI.
Further investigations on potassium-induced automaticity of isolated human renal artery.
Jap.J.Pharmacol. 31, 719-723, 1981.
142. UEDA, S., K. Ikegami, K. YONEMURA, M. SAKANASHI.
A possible mechanism involved in generation of automaticity of isolated human renal artery.
Arch.Int.Pharmacodyn. 256, 204-211, 1982.
143. VANDER, A.J.
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs.
Am.J.Physl. 209, 659-662, 1965.
144. VANE, J.R.
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.
Nature 231, 235-237, 1971.

145. VERBERCKMOES, R., B.V. DAMME, J. CLEMENT, A. AMERY,
P. MICHIELSEN
Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedul- lary
cells: Successful treatment with indomethacin.
Kidney Int. 9, 302-307, 1976.
146. VESELY, D.L.
Angiotensin II stimulates guanylate cyclase activity
in aorta, heart and kidney.
Am.J.Physiol. 240, E391-E393, 1981.
147. VOLICER, L., S. HYNIE
Effect of catecholamines and angiotensin on cyclic AMP
in rat aorta and tail artery.
Eur.J.Pharmacol. 15, 214-220, 1971.
148. WAHLSTRÖM, B.A.
A study on the action of noradrenaline on ionic
content and sodium, potassium and chloride effluxes in
the rat portal vein.
Acta Phsiol.Scand. 89, 522-530, 1977.
149. WALKER, L., R. WHORTON, R. FRANCE, M. SMIGEL, J.C.
FROLICH.
Antidiuretic hormone increases renal prostaglandin
E₁ production in rats (Brattleboro) with hereditary
hypothalamic diabetes insipidus (abstract).
Fed.Proc. 36, 402, 1977.
150. WALTER, P., E. BASSENCE
Effect of angiotensin on vascular smooth muscle.
Pflügers Arch. 307, 70-82, 1969.
151. WATKINS, R.W., I.W.F. DAVIDSON.
Contraction velocity analysis of norepinephrine and
angiotensin -II activation of vascular smooth muscle.
Eur.J.Pharmacol. 62, 177-189, 1980.

152. WAUGH, W.H.
Angiotensin II: Local renal effects of physiological increments in concentration.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 50, 711-716, 1972.
153. WEBER, P.C., C. LARSSON, B. SCHWER.
Prostaglandin E_2 -9-keto-reductase as a mediator of salt intake-related prostaglandin-renin interaction.
Nature 266, 65-66, 1977.
154. WEITZEN, H.A., J.E. NORVELL.
Cholinergic innervation of the autotransplanted canine kidney.
Circulation Res. 25, 535-541, 1969.
155. WIEDEMAN, M.P.
Contractile activity of arterioles in the bat wing during intraluminal pressure changes.
Circulation Res. 19, 559-563, 1960.
156. WOODS, J.W., T.F. WILLIAMS.
Hypertension due to renal vascular disease, renal infarctation and renal cortical sclerosis.
In: Diseases of the kidney. Eds. M.B. Strauss, L.G. Welt. Vol.II. Boston: Little, Brown & Co, 1971 (2.Aufl.). S.769-824.
157. WOLLHEIM, E., J. MOELLER.
Hypertonie.
In: Handbuch der Inneren Medizin. Hrgg. G. v. Bergmann, W. Frey, H. Schwiegk. Bd.IX, Teil 5. Heidelberg: Springer, 1960 (4.Aufl.). S.1-776.
158. WONG, P.Y.D., J.R. BEDWANI, A.W. CUTHBERT
Hormone action and the levels of cyclic AMP and prostaglandins in the toad bladder.
Nature [New Biology] 238, 27-31, 1972.

159. ZIPSER, R.D., S.L. MYERS, P. NEEDLEMAN

Stimulation of renal prostaglandin synthesis by the pressor activity of vasopressin.

Endocrinology 108, 495-499, 1981.

160. ZUSMAN, R.M., H.R. KEISER

Prostaglandin biosynthesis by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture: Stimulation by angiotensin II, bradykinin, and arginine-vasopressin.

J.Clin.Invest. 60, 215-223, 1977.

L E B E N S L A U F

von

Gerald Siegfried W e r n e r

Ich wurde am 8. Juli 1958 in Türkheim/Bayern als erster von zwei Söhnen des Schneiders Siegfried Werner, verstorben am 29.12.70, und seiner Frau Rosemarie, geb. Sluschny geboren .

Vom September 1964 bis Juli 1968 besuchte ich die Volksschule Türkheim. Anschließend wechselte ich in den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Maristenkollegs Mindelheim vom September 1968 bis Juni 1977, wo ich im Juni 1977 die Reifeprüfung bestand.

Vom 1. Juli bis 15. Oktober 1977 war ich zum Grundwehrdienst eingezogen. Die Grundausbildung machte ich beim 7./Gebirgssanitätsbattalion 8 in Murnau. Danach wurde ich zum Medizinstudium freigestellt und schließlich 1982 ausgemustert.

Im Wintersemester 1977/78 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im August 1979 bestand ich die Ärztlichen Vorprüfung und im Oktober 1983 den Dritten Teils der Ärztlichen Prüfung.

Die Approbation als Arzt wurde am 18.11.1983 erteilt.

Seit dem 1.1.1984 bin ich als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik des Evang. Krankenhauses in Witten/Ruhr (Chefarzt Priv.-Doz. Dr. H. Gallenkamp) tätig.

Am 2.4.1982 hatte ich Archana, geb. Srivastava in New Delhi/Indien geheiratet und am 24.5.1984 wurde unsere Tochter Jennifer geboren.

